

Aus dem Pathologischen Institut des Klinikum Steglitz  
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. Wilhelm Masshoff

---

# Das postnatale Verhalten von Plasma- und Mastzellen im lymphatischen System der Maus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Beckmann

aus Krombach/Siegen

1973







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41550808\\_0013](https://archive.org/details/IA41550808_0013)

Aus dem Pathologischen Institut des Klinikum Steglitz  
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. Wilhelm Masshoff

---

# Das postnatale Verhalten von Plasma- und Mastzellen im lymphatischen System der Maus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Beckmann

aus Krombach/Siegen

**Referent:** Professor Dr. med. Wilhelm Masshoff

**Korreferent:** Professor med. H.-J. Merker



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche  
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9.4.1973

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                   | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1 Einleitung und Ziel der Arbeit                                                                  |       |
| 1.1 Plasmazellen                                                                                  | 2     |
| 1.1.1 Morphologie und Cytochemie                                                                  | 2     |
| 1.1.2 Abstammung                                                                                  | 4     |
| 1.1.3 Vorkommen                                                                                   | 6     |
| 1.1.4 Funktion                                                                                    | 7     |
| 1.2 Mastzellen                                                                                    |       |
| 1.2.1 Morphologie und Cytochemie                                                                  | 8     |
| 1.2.2 Abstammung                                                                                  | 11    |
| 1.2.3 Vorkommen                                                                                   | 12    |
| 1.2.4 Bedeutung und Funktion                                                                      | 13    |
| 2 Eigene Untersuchungen                                                                           | 14    |
| 2.1 Material und Methodik                                                                         | 14    |
| 2.2 Ergebnisse                                                                                    | 16    |
| 2.2.1 Plasmazellen                                                                                | 16    |
| 2.2.1.1 Milz von unbehandelten Jungmäusen                                                         | 16    |
| 2.2.1.2 Milz von Jungmäusen nach Behandlung der Mutter<br>mit Humanalbumin während der Gravidität | 18    |
| 2.2.1.3 Milz von unmittelbar nach der Geburt mit<br>Humanalbumin behandelten Mäusen               | 20    |
| 2.2.1.4 Lymphknoten von unbehandelten Mäusen                                                      | 22    |
| 2.2.1.5 Lymphknoten von Jungtieren nach Behandlung<br>der Mütter mit Humanalbumin                 | 23    |
| 2.2.1.6 Lymphknoten von unmittelbar nach der Geburt<br>mit Humanalbumin behandelten Mäusen        | 23    |
| 2.2.2 Mastzellen                                                                                  | 24    |
| 2.2.2.1 Milz von unbehandelten Mäusen                                                             | 24    |
| 2.2.2.2 Milz von Jungtieren nach Behandlung der<br>Mütter mit Humanalbumin                        | 25    |
| 2.2.2.3 Milz von unmittelbar nach der Geburt mit<br>Humanalbumin behandelten Jungtieren           | 26    |
| 2.2.2.4 Lymphknoten von unbehandelten Mäusen                                                      | 27    |

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.2.5 Lymphknoten von Jungtieren nach Behandlung der Mütter mit Humanalbumin              | 28 |
| 2.2.2.6 Lymphknoten von unmittelbar nach der Geburt mit Humanalbumin behandelten Jungtieren | 29 |
| 2.3 Besprechung                                                                             | 30 |
| 2.3.1 Plasmazellen in Milz und Lymphknoten                                                  | 31 |
| 2.3.1.1 Unbehandelte Mäuse                                                                  | 31 |
| 2.3.1.2 Von vorbehandelten Muttertieren abstammende Jungmäuse                               | 35 |
| 2.3.1.3 Unmittelbar nach der Geburt mit Humanalbumin behandelte Mäuse                       | 36 |
| 2.3.2 Mastzellen in Milz und Lymphknoten                                                    | 39 |
| 2.3.2.1 Unbehandelte Mäuse                                                                  | 39 |
| 2.3.2.2 Mäuse nach Vorbehandlung der Muttertiere                                            | 42 |
| 2.3.2.3 Unmittelbar nach der Geburt mit Humanalbumin behandelte Mäuse                       | 45 |
| 2.4 Zusammenfassung                                                                         | 45 |
| 3 Tabellen                                                                                  | 48 |
| 4 Literatur                                                                                 | 61 |

# Das postnatale Verhalten von Plasma- und Mastzellen im lymphatischen System der Maus

## 1 Einleitung

Plasma- und Mastzellen als spezielle Zelltypen sind bis heute Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Neben der besonderen Morphologie standen bei den beiden Zellarten Herkunft, Vorkommen und Bedeutung im Vordergrund des Interesses. Aus der Literatur ist bis jetzt noch keine eindeutige zeitliche Angabe über das erste Auftreten von Plasmazellen im lymphatischen Gewebe des Menschen oder des Versuchstieres zu entnehmen. Sicher ist bisher nur, daß zur Zeit der Geburt weder beim Menschen noch bei der Maus bereits Plasmazellen oder ihre Vorstufen vorkommen (HUEBSCHMANN 1913; SCHRIDDE 1921; MAXIMOW 1932; EHRICH 1956; STEFFEN 1968).

Da das postnatale Verhalten der Plasmazellen noch immer nicht eindeutig geklärt ist, haben wir dieses Problem gezielt unter dem Gesichtspunkt der Entwicklung unter orthologischen (unbehandelten Kontrolltieren) und pathologischen (Fremdeiweißsensibilisierung a) der trächtigen Muttertiere und b) der neugeborenen Jungtiere) Bedingungen untersucht.

Auch über das Verhalten der von EHRLICH (1877-1891) erstmals beschriebenen Mastzellen (Mastocyten) nach der Geburt gibt es bis heute keine verwertbaren Aussagen in der Literatur. Die plazmazellulären und mastocytären Reaktionen im lymphatischen System erwachsener Versuchstiere sind zwar häufig untersucht worden, jedoch wurde bisher noch nicht systematisch der Frage nachgegangen, wann erstmalig überhaupt Plasma- und Mastzellen im lymphatischen System auftreten.

Daß gleichzeitig Plasma- und Mastzellen, zwei bisher nie unter einem gemeinsamen Blickpunkt untersuchte Zellarten, in ihrem postnatalen Verhalten geprüft wurden, mag vielleicht überraschen, da ein irgendwie gearteter Zusammenhang zwischen beiden auf den ersten Blick nicht ersichtlich ist und auch nicht zu bestehen scheint. Wir sind eigentlich mehr zufällig auf den Gedanken der kombinierten Untersuchung gekommen, weil bei den ursprünglich nur den Plasmazellen sich zuwendenden Studien gewisse Besonderheiten auch im Verhalten der Mastzellen nachweisbar zu sein schienen. Deshalb haben wir auch die Mastozyten in unsere Untersuchung einbezogen.

Als Versuchstier wählten wir die Maus, da deren lymphatisches System unter normalen und pathologischen Bedingungen bereits eingehend studiert und bekannt ist (MASSHOFF und Mitarbeiter 1954, 1958, 1960, 1962).

Zunächst sei ein Überblick über die wichtigsten Ergebnisse früherer Arbeiten über Plasma- bzw. Mastzellen als Basis für die eigenen Befunde und ihre Deutung vorausgeschickt.

## 1.1 Plasmazellen

### 1.1.1 Morphologie und Cytochemie

WALDEYER (1875) hat die Bezeichnung "Plasmazelle" eingeführt. Er verstand darunter eigentlich nur Bindegewebszellen, die sich durch ein stark basophiles Cytoplasma auszeichnen. CAJAL (1890) und UNNA (1891) erkannten als erste die Plasmazellen als Vertreter einer besonderen Zellart. Bis in die jüngste Zeit haben zahlreiche Autoren die Plasmazellen gestaltlich exakt zu charakterisieren und auf dieser Grundlage zu definieren versucht. Dabei sind als wichtigste Charakteristika die Radspeichenstruktur des Kernchromatins, die exzentrische Kernlage, die iuxtanukleäre Aufhellung etwa in der Mitte des Zellleibes, die übrigens dem Golgi-Apparat entspricht, und

eine starke Basophilie des Zelleibes übereinstimmend herausgestellt worden (MARSHALKO 1895; SCHAFFER 1912; HEMPING und DESAGA 1933; JORDAN und MORTON 1937; TAKAHASHI und MIZUTANI 1938). HEMPING und DESAGA (1933) bezeichneten bereits solche Zellen als Plasmazellen, die wenigstens zwei der genannten Merkmale aufweisen.

Auf eine recht häufig in Plasmazellen anzutreffende und viel erörterte Erscheinung ist noch hinzuweisen, nämlich auf die RUSSELSchen Körperchen. Über ihre Entstehung und Funktion besteht noch große Unklarheit (SCHRIDDE 1911; MASSHOFF 1954). Auch über die Chemie dieser Körperchen ist nicht allzuviel bekannt. Sicher ist, daß sie hauptsächlich aus Eiweiß bestehen (MASSHOFF 1954 u.a.) und mitunter eine positive EHRLICHsche Aldehydreaktion geben, ein Verhalten, das das Vorkommen von Substanzen (Indolkörper usw.) anzeigt, die besonders beim Eiweißabbau auftreten sollen.

Durch die Arbeiten von CASPERSSON und seiner Schule, die einen tieferen Einblick in Gesetzmäßigkeiten des Eiweißstoffwechsels der Zelle vermittelt haben, ist gezeigt worden, daß Zellen mit besonders starker Eiweißproduktion auch eine hohe Konzentration von RNS im Cytoplasma aufweisen. Derartige Zellen besitzen eine ausgesprochene Basophilie, die ja auch für Plasmazellen charakteristisch ist. Der hohe Gehalt von RNS im Cytoplasma von Plasmazellen läßt sich durch Einwirkung von Ribonuklease (sog. BRACHETSche Methode) exakt belegen. Dabei gibt die Intensität der Pyroninfärbung gewissen Aufschluß über quantitative Verhältnisse der RNS. Nach GÖSSNER (1949) kommt die Färbungsintensität bei Plasmazellen etwa jener von eiweißproduzierenden Drüsen (Pankreas) gleich.

### 1.1.2 Abstammung

Die Frage nach der Herkunft der Plasmazellen ist das seit eh und je umstrittenste aller mit diesen Zellen zusammenhängenden Probleme. Die verschiedensten Thesen wurden aufgestellt und wieder verworfen, und bis heute konnte noch keine eindeutige Klärung herbeigeführt werden.

Bei der Diskussion über den Ursprung der Plasmazellen wurde zunächst an fertige Fibrocyten gedacht (UNNA 1891), doch schon bald rückte die sogenannte "lymphocytäre Lehre" in den Vordergrund, die stark beachtet wurde und auch in jüngerer Zeit noch häufiger vertreten wird (MARSCHALKO 1895; ZIEGLER 1904; SCHAFFER 1909; MARCHAND 1913; NÄGELI 1919; LUBARSCH 1921; HEINLEIN 1943; SUNDBERG 1947; HUECK 1948; DARCY 1949). Eine von zahlreichen Autoren verfochtene andere Vorstellung gipfelt in der "Lehre von der polyphyletischen Abstammung" (PAPPENHEIM 1901; MARCHAND 1913; MÖSCHLIN 1940; MATSUMARA, TANAKA, TAKENAKA 1952 u.a.). Hierbei wird zwischen mehreren Arten von Plasmazellen unterschieden. So sind adventitielle Plasmazellen auf die undifferenzierte Adventitiazelle, lymphocytäre Plasmazellen auf die Lymphocyten sowie lymphoblastische und myeloblastische Plasmazellen auf die Lymphoblasten bzw. Myeloblasten zurückgeführt worden. Exakte Beweise haben sich für diese Vorstellung aber nicht erbringen lassen.

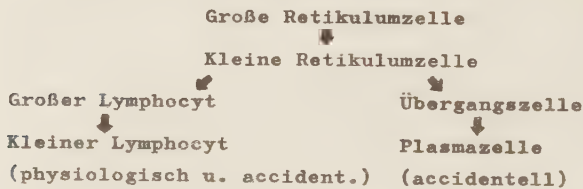
In letzter Zeit ist zunehmend die Lehre CAJALS (1906), nach der Plasmazellen aus undifferenzierten Mesenchymzellen entstehen, in den Vordergrund getreten und durch zahlreiche Autoren gestützt worden (JOANNOVICIS 1909; MAS Y MAGRO 1929; MILLER 1931; OSGOOD und HUNTER 1934; ROHR 1936; MARKOFF 1937; UNDRITZ 1938; FLEISCHHACKER 1940; FAGRAEUS 1948; STOECKENIUS 1957/1958; LENNERT 1961; MASSHOFF und Mitarb. 1954, 1958, 1961). Dabei macht LENNERT (1961) wie übrigens auch MÖSCHLIN und FAGRAEUS

einen Unterschied zwischen "lymphatischen Plasmazellen" und "plasmazellulären Retikulumzellen" bzw. "retikulären Plasmazellen", wobei aber nicht nach morphologischen Gesichtspunkten, sondern nur nach der verschiedenen Entstehungsweise differenziert wird. LENNERT vertritt die Auffassung, die sogenannte lymphatische Plasmazelle würde heteroplastisch aus Vorstufen wie Plasmoblasten und Proplasmazellen und diese wiederum aus Retikulumzellen hervorgehen, während die sogenannte retikuläre Plasmazelle sich unmittelbar aus der kleinen lymphoiden Retikulumzelle entwickeln könne.

MASSHOF und Mitarb. (1954, 1958, 1961) halten es für notwendig, bei der Plasmazellentwicklung eine Kategorie von Zellen zu berücksichtigen, die als "Übergangszellen" bezeichnet wird. Diese Zellen, die morphologisch eine Art Mittelstellung zwischen den großen und kleinen Retikulumzellen einnehmen, sind in der Literatur mit einer Vielzahl von Namen bedacht worden. So sprach MAXIMOW (1928) von "Makrolymphocyten", FAGRAEUS (1948) bezeichnete sie als "transitional cells", HEILMEYER und BEGEMANN (1955) nannten sie "große lymphoide Retikulumzellen", GOWANS (1962) führte die Bezeichnung "große pyroninophile Zelle" ein und DAMESHEK und BERMAN (1963) sprachen von "Immunoblasten". BERNHARD und LEPLUS (1964) schließlich bezeichnen diese Zellen als "Haemocytoblasten" und beschreiben sie als große runde Zellen mit rundem und voluminösem Kern. Ihre bedeutendste Eigenschaft soll ein ungewöhnlich großer Nucleolus sein, wovon sogar mehrere in demselben Kern vorkommen können, was als Hinweis auf eine "hyperaktive Synthese" gedeutet wird. MASSHOFF jedoch möchte die Übergangszellen nicht als feststehende Zellform gelten lassen, sondern mehr als "fließende Übergangsstruktur von der kleinen Retikulumzelle zur Plasmazelle" verstehen. STOLPMANN (1969) sieht in der Übergangszelle eine "aktivierte Retikulumzelle", aus der sich neben vielen anderen Zellen wie Histiocyten,

Lymphocyten, eosinophilen Granulocyten usw. auch Plasmazellen differenzieren können. Nach MASSHOFF entstehen Plasmazellen im Lymphknoten sicher aus kleinen Retikulumzellen, und zwar "im Zuge einer funktionellen Transformation". Diese Entwicklung soll als eine "accidentelle Cytopoese" zu verstehen sein, während die physiologische Entwicklung der kleinen Retikulumzellen in Richtung der kleinen Lymphocyten verläuft.

Schema nach MASSHOFF (1954):



Die retotheliale Entstehung der Plasmazellen haben STOECKENIUS und WELLENSIECK (1957/58) durch elektronenoptische Untersuchungen zu belegen versucht.

### 1.1.3 Vorkommen

Die Erörterung der verschiedenen Anschauungen über die Herkunft der Plasmazellen wirft fast zwangsläufig die Frage auf, wann und wo diese Zellen eigentlich vorkommen. Dabei wäre das Auftreten unter orthologischen und pathologischen Bedingungen zu unterscheiden.

Nach übereinstimmenden Angaben treten Plasmazellen bei Mäusen erst nach der Geburt in Erscheinung (HUEBSCHMANN 1913; SCHRIDDE 1921; MAXIMOW und BLOM 1932; EHRICH 1956; MASSHOFF und GROSS 1961). Ein genauer Zeitpunkt des ersten Auftretens wird jedoch nirgends genannt. Für den Menschen dagegen gibt es in dieser Hinsicht zumindest einige, wenn auch noch recht unbestimmte Aussagen. So kommt FRESEN (1960) zu der Feststellung, die Plasmazellen

gesellten sich im Laufe der embryonalen Entwicklung im fünften Monat zur bis dahin entwickelten Hämoopoese hinzu. GORMSEN und STEFFEN (1968) fanden jedoch unabhängig voneinander erst im dritten Lebensmonat Plasmazellen im Knochenmark und im Lymphknoten.

Für ein orthologisches Vorkommen von Plasmazellen - zumindest im lymphatischen Gewebe - gibt es trotz anderslautender Hinweise in der Literatur (FRESEN 1960 u.a.) noch keine hinreichend exakten Belege. Verschiedene Autoren jedenfalls stellen dies in Frage (JOANNOVICS 1909; STERNBERG 1926; MASSHOFF und Mitarb. 1954, 1958, 1961, 1965).

Dagegen ist die Entwicklung von Plasmazellen unter bestimmten pathologischen Verhältnissen (z.B. bei chronischen Infektionskrankheiten, rheumatischen Erkrankungen, gewissen Tumoren u.a.) durch zahlreiche Befunde belegt (STERNBERG 1926, EHRLICH 1956; GLOOR 1961, SCHNEIDER 1964; MASSHOFF 1964). Verschiedene Autoren haben sich zur genaueren Bestimmung des Auftretens von Plasmazellen mit der Reaktion des lymphatischen Systems auf eine Antigenstimulierung auseinandergesetzt, wobei die einen ihre Aufmerksamkeit mehr der Milz (HANNA, SWARTZENDRUBER und CONGDON 1966), die anderen mehr den Lymphknoten (MASSHOFF und Mitarb.) widmen.

Bezüglich der Lokalisation der Plasmazellen im Lymphknoten hat schon SCHRIDDE (1921) festgestellt, daß sie vorwiegend in den Marksträngen, nicht in den Sekundärknötchen gefunden werden. STERNBERG (1926) hat diesen heute allgemein anerkannten Befund bestätigt.

#### 1.1.4 Funktion

Es hat sich gezeigt, daß einer Bluteiweißvermehrung eine Zunahme der Plasmazellen parallel geht (GÖSSNER 1949). Das trifft besonders für verschiedene akute und chronische

Infekte zu. Auch immunbiologische Vorgänge sind von einer vermehrten plasmazellulären Durchsetzung des Gewebes begleitet. Diese schon lange bekannten Beobachtungen führten zu dem Schluß, daß den Plasmazellen eine Bedeutung für die Antikörperbildung zukommt.

RÖSSLE (1923) vertrat wohl als erster die Ansicht, daß die Antikörper als "Werkzeuge" der entzündlichen Verdauung angesehen werden müßten. Bei den entzündlichen Reaktionen aber spielen die Rundzellen oder auch sogenannten lymphoiden Zellen (Lymphocyten, Plasmazellen) eine besondere Rolle.

Zunächst gab es bei der Frage nach den Quellen der Antikörper und der ihnen zuzuordnenden Globuline drei Theorien:

1. die Zellen <sup>des</sup> RES,
2. die Lymphocyten und
3. die Plasmazellen.

Die retikuloendotheliale und die lymphocytäre Theorie der Antikörperbildung konnte jedoch nach gezielten Untersuchungen (BJORNEBOE, GORMSEN und LUNDQUIST 1947; HARRIS, RHOADS und STOKES 1948; ERSLEV 1951) nicht mehr aufrechterhalten werden. Heute wird allgemein die Auffassung vertreten, daß die Antikörper von Plasmazellen gebildet werden, und daß die Bildung dieser Antikörper die wohl wesentlichste Aufgabe der Plasmazellen ist. Zahlreiche Untersuchungen lassen diese Annahme als gut begründet erscheinen (BJORNEBOE, GORMSEN und LUNDQUIST 1947; EHRLICH, DRABKIN und FORMAN 1949; RINGERTZ und ADAMSON 1950; SHIMURA, TAKAHASHI und OKAMOTO 1950).

## 1.2 Mastzellen

### 1.2.1 Morphologie und Cytochemie

Während EHRLICH (1877) als der Entdecker dieser Zellart die Blut- und Gewebsmastzellen für eine einheitliche Zellart hielt und diese Meinung auch von verschiedenen Autoren vertreten wurde (TÜRK 1904, 1912; HERZOG 1916; MARCHAND 1924; EHRLICH 1956; ONO, ZOMPETTI, HAGEN und

FURTH 1959), waren andere der Auffassung, es müsse sich um zwei verschiedene Zellarten handeln und begründeten dies mit der Tatsache, daß Blut- und Gewebsmastzellen unterschiedlich geformt seien und bei Wirbeltieren im allgemeinen ein reziprokes Verhältnis zwischen diesen beiden Mastzelltypen bestehe (PAPPENHEIM 1904, 1908; MAXIMOW 1927; DOAN und REINHARDT 1941; LENNERT 1961; WALLRAFF 1963). TÜRK (1904) wertete die morphologischen Verschiedenheiten jedoch als Folge von Milieuunterschieden. Das einzig verwertbare rein morphologische Merkmal der Mastzellen sind die im Cytoplasma auftretenden Granula, wobei allerdings das Plasma der Mastocyten von variabler Breite und Granuladichte ist (LENNERT 1961; WALLRAFF 1963; LINDNER 1968). Unterscheidungsmöglichkeiten zwischen Gewebs- und Blutmastzellen sind gegeben einmal durch die Lokalisation - Gewebsmastzellen sollen nach LENNERT (1961) in Sinus und Pulpa des Lymphknotens gleichermaßen, Blutmastzellen häufiger innerhalb der Sinus als in der Pulpa oder gar in den Follikeln gefunden werden -, zum anderen durch die Kernform - Gewebsmastzellen besitzen nach WALLRAFF (1963) rundliche, Blutmastzellen gelappte Kerne aus zwei, seltener aus drei rundlichen Segmenten -.

Interessant ist der Befund von HEMPFING und DESAGA (1938), wonach sich die Mastzellen der Maus von denen anderer Tiere durch ihre ungewöhnlich grobkörnigen Granula unterscheiden sollen.

Es ergibt sich also aus dem Gesagten, daß zur sicheren Identifizierung der Mastocyten auch cytochemische Kriterien benötigt werden. Als markanteste diesbezügliche Eigenschaft wird dabei immer wieder das metachromatische Verhalten der Granula oder des Cytoplasmas gegenüber Toluidinblau, Giemsa und anderen entsprechenden Farblösungen herausgestellt (EHRlich 1898; LENNERT 1961; WALLRAFF 1963; HANSEN und WERNER 1967; LINDNER 1968).

Eine von PARWARESCH und LENNERT (1969) angegebene Modifikation der Toluidinblau -ph- Reihe erweist sich als besonders geeignet für das Studium der verschiedenen funktionellen und krankhaften Veränderungen der Blut- und Gewebsmastzellen. Schon SCHUBERT (1955) konnte anhand der Toluidinblau -ph- Reihe, d.h. einer Färbung mit dem Farbstoff Toluidinblau bei konstanter Konzentration des Farbstoffes, aber verschiedenen ph-Werten, eine Gesetzmäßigkeit des färberischen Verhaltens der Gewebsmastzellen und der Blutbasophilen charakterisieren.

Die Frage nach der Natur der Mastzellgranula ist für die Erklärung ihrer Funktion von grundlegender Bedeutung. In den Granula sind Eiweißkörper gefunden worden, die Biuret-, Millon- und Tétrazonium-Reaktion ist jeweils positiv. Ferner wird vermutet (MONTAGNA und NOBACK 1948; BERG 1951; RILEY 1952), daß die Mastzellgranula Phosphatide, wahrscheinlich Lecithin, enthalten, was die oft positive Sudanschwarz-Reaktion erklären könnte (RILEY 1959). Lipide sind dagegen nicht nachweisbar (ASTALDI und Mitarbeiter 1954). An Fermenten konnten bisher saure Phosphatase (MONTAGNA u. NOBACK 1948; LENNERT und LÖFFLER 1959) und außerdem eine Chloroacylester spaltende spezifische Esterase (GOMORI 1953; GOTH 1967/68) gesichert werden. GOTH (1967/68) erwähnt darüberhinaus, daß beim Meerschweinchen Mastzellen mit histochemisch nachweisbarer Aktivität auch anderer Fermente wie der Leucylaminopeptidase, der ATP-ase und der  $\beta$ -Glucuronidase gefunden werden können. Diese sollen in den Mastzellen der Ratte, der Maus und des Goldhamsters ebenfalls vorkommen.

Die Oxydase- und Peroxydase-Reaktion der Mastzellen ist stets negativ. Der größte Teil von ihnen zeigt aber eine positive PAS-Reaktion (BEGEMANN 1970).

Schon seit längerem weiß man, daß Heparin und Histamin als funktionell bedeutsame Substanzen in den Mastzellen vorkommen. Histamin befindet sich in den Geweben der Säugetiere in einer inaktiven Form. 80-85 % des Gesamthistamins sollen an die Granula der Mastzellen gebunden sein (HANSEN und WERNER 1967). Nach WERLE und AMANN (1956) beträgt in den Mastocyten die Mengenrelation Heparin zu Histamin, die beide in den Mastzellen selbst gebildet werden (LENNERT 1961), in Gewichtseinheiten 3 : 1, nach dem molekularen Bindungsverhältnis 1 : 29.

Nach BENDITT und RILEY (1958) soll sich das in den Mastzellen des Menschen nicht vorkommende Serotonin im intergranulären Cytoplasma der Mastzellen bei Maus und Ratte befinden.

#### 1.2.2 Abstammung

Über die Herkunft der Mastzellen bestehen erhebliche Meinungsverschiedenheiten. Die ältere Theorie, nach der die Plasmazellen als Mutterzellen der Mastocyten angesehen wurden (KROMPECHER 1898; DOWNEY 1911; DUBREUSIL und FAVRE 1914), ist schon seit längerer Zeit nicht mehr anerkannt.

Nach der überwiegenden Meinung (NÄGELI 1912; MAXIMOW 1913; UNDRITZ 1931; DOAN und REINHART 1941) entstehen die Mastzellen des Blutes aus Zellen des Knochenmarkes, und zwar entweder aus Myeloblasten (NÄGELI) oder aus besonderen Basophiloblasten (UNDRITZ). Als Mutterzellen der Gewebsmastzellen dagegen werden z.T. undifferenzierte Mesenchymzellen (MARCHAND 1901; PAPPENHEIM 1908; RILEY 1953; WALLRAFF 1963), die "kleinen Lymphoiden Retikulumzellen" (MÖSCHLIN 1941; TISCHENDORF 1951; ROHR 1960; LENNERT 1961) oder Lymphocyten (MAXIMOW 1904; ZIEGLER 1904; RENN 1912; DOWNEY 1911; HOEPKE 1933; WALLRAFF 1963) angenommen. EHRICH (1956) hält die lymphocytaire Theorie für wenig wahrscheinlich.

THIEDE, MÜLLER-HERMELINK, SONNTAG, MÜLLER-RUCHHOLTZ und LEDER (1970) haben nach jüngeren Untersuchungen eine neue These entwickelt. Sie beobachteten im Tierversuch (Ratten) nach subcutaner Injektion von Kaninchen-Anti-Ratten-Makrophagenserum eine totale Zerstörung der Gewebsmastzellen in den regionären Lymphknoten. Diese blieben etwa drei Tage mastzellfrei, danach traten Mastzellenvorläufer auf, die morphologisch und cytochemisch Blutmonocyten oder jungen Makrophagen entsprachen. Daraus wird gefolgert, daß Gewebsmastzellen sehr wahrscheinlich aus Blutmonocyten entstehen.

### 1.2.3 Vorkommen

Mastzellen - und zwar Blut- wie Gewebsmastzellen - sind bereits zur Zeit der Geburt vorhanden (SCHRIDDE 1911; HIERONYMI 1961; WALLRAFF 1963). Mit dem Auftreten von Mastocyten unter physiologischen und pathologischen Bedingungen haben sich zahlreiche Autoren beschäftigt (HOEPKE 1933; HEMPFFING und DESAGA 1938; MOESCHLIN 1941; DOAN und REINHARD 1941; SMITH-WOOD 1949; ASBOE-HANSEN 1954; CAZAL 1955; EHRICH 1956; ITO 1957; RILEY 1958; GLOOR 1961; LENNERT 1961; SMITH 1968). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind allerdings nicht immer einheitlich.

Im Lymphknoten treten die Mastzellen immer recht zahlreich auf, wobei sie besonders in der Kapsel regelmäßig gefunden werden. Am häufigsten sollen sie jedoch in den hilusnahen Teilen der Marksinus vorkommen (HEMPFFING und DESAGA 1938).

In der Milz der Fledermaus (*Myotis myotis*) sah HOEPKE (1933) auffallend viele Mastzellen während des Winterschlafes der Tiere, "und zwar in allen Stufen ihrer Entstehung, d.h. mit ganz wenigen Granula angefüllt und auch mit so vielen, daß vom Kern und Eigentümlichkeiten des Cytoplasmas gar nichts mehr zu sehen ist".

Es wird allerdings nicht erwähnt, in welchen Strukturen der Milz die Mastzellen zu finden sind.

Bekannt ist, daß in der akuten Entzündungsphase die Mastzellen degranuliert werden und zugrunde gehen (SMITH-WOOD 1949). Nach subcutaner Injektion von Eieralbumin fand ITO (1957) einen raschen Abfall der Mastzellzahl im regionären Lymphknoten. Desgleichen bewirken Röntgenstrahlen nach ITO eine starke Mastzellzerstörung, wogegen Cortison die Zahl der Mastzellen nur relativ gering und kurzfristig vermindern soll. Bei akuter Entzündung kann die Mastzellenzahl nach LENNERT (1961) sogar bis auf Null absinken.

Verschiedene Krankheitsbilder führen zu einer deutlichen Vermehrung der Mastzellen (Mastocytose). In besonders starkem Maße gilt dies für parasitäre Erkrankungen, z.B. für die Filariose (LENNERT 1961), ferner für chronisch entzündliche Prozesse wie Sepsis, primäre Polyarthrititis (LENNERT 1961) und chronische intersti-tielle Nephritis (GLOOR 1961), des weiteren für die chronische Leukämie (DOAN und REINHART 1941), Morbus Hodgkin und auch für die Pocken (EHRICH 1956). Dagegen ist die Mastocytose bei Carcinomen umstritten. FROMME (1907) und andere Autoren glauben an eine Paralyisierung toxischer Tumorsubstanzen. Nach LENNERT (1961) werden bei malignen Affektionen des Lymphknotens nur selten Mastzellen gefunden, wenn man von der Makroglobulinämie WALDENSTRÖM absieht. Einige Autoren (CRAMER und SIMPSON 1944; ASBOE-HANSEN 1954; RILEY 1958; C.J. SMITH 1968) beobachteten jedoch nach Applikation eines Carcinogens besonders in der Initialphase eine starke Zunahme der Mastzellenzahl.

#### 1.2.4 Bedeutung und Funktion

Die Kenntnisse über die physiologische Bedeutung der Mastzellen sind noch immer sehr gering. Sicher muß die Funktion dieser Zellen in engem Zusammenhang mit den

in ihnen lokalisierten chemischen Substanzen gesehen werden. Dabei interessieren im wesentlichen die beiden Stoffe Histamin und Heparin, deren Wirkungen von zahlreichen Autoren untersucht wurden (JORPES 1937; HOLMGREN 1937; RINGOEN und STRUMIA 1945; TÖTTERMANN 1948; WILANDER 1950; DONCELOT und KAUFMANN 1952; BRAUN-FALCO 1953; ASBOE-HANSEN 1954; THONNARD und NEUMANN 1954; RILEY 1955; BRAUNSTEINER und THUMB 1958; LENNERT 1961; HANSEN und WERNER 1967; KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1967; LINDNER 1968; BEGEMANN 1970 u.a.). Obwohl jedoch durch diese Arbeiten verschiedene Wirkungsmöglichkeiten des Heparin und des Histamin aufgedeckt wurden, ist bis heute die Funktion der Mastzellen im Rahmen physiologischer und pathologischer Reaktionen des Organismus unklar geblieben.

## 2 Eigene Untersuchungen

### 2.1 Material und Methodik

Für die Untersuchung des postnatalen Verhaltens der Plasma- und Mastzellen im lymphatischen System wurden männliche und weibliche weiße Mäuse des gleichen Stammes (NMRI) unter möglichst gleichbleibenden Bedingungen (Raum, Temperatur, Nahrung) gehalten, und die trächtigen Weibchen und ihre Jungen sorgfältig einzeln isoliert. Neben einer Reihe von trächtigen Kontrollweibchen, deren Junge völlig unbehandelt aufgezogen wurden, erhielten in der ersten Versuchsreihe trächtige Muttertiere etwa in der Mitte der Schwangerschaft (am 10. und 11. Tag) zweimal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 0,75 ml Humanalbumin subcutan oberhalb der Schwanzwurzel. In der zweiten Versuchsreihe wurde den neugeborenen Mäusen innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Geburt je einmal 0,2 ml Humanalbumin subcutan an gleicher Stelle zugeführt.

Die inguinalen Lymphknoten und die Milz von insgesamt 97 Mäusen

- a) Kontrollgruppe 30 Tiere
- b) Junge von mit Humanalbumin behandelten Muttertieren: 33 Tiere
- c) mit Humanalbumin behandelte Jungtiere: 34 Tiere

im Alter von 1-30 Tagen wurden nach Tötung durch Äthernarkose untersucht. Die Organe wurden im Kryostaten geschnitten (6-8  $\mu$ ), in Formalin nach LILLIE fixiert und mit Methylgrün-Pyronin gefärbt.

Zur exakten Differenzierung der Mastzellen wurden Vergleichsschnitte (4  $\mu$ ) nach Fixierung der Organe in basischem Bleiazetat bzw. neutralem Formalin nach LILLIE und Einbettung in Paraffin angefertigt und mit Toluidinblau gefärbt.

Pro Altersstufe wurden sowohl von den Kontrolltieren als auch von den beiden Versuchstierreihen jeweils 2 Tiere getötet und von diesen insgesamt je 3 Schnittpräparate von Milz und inguinalen Lymphknoten hergestellt. Pro Schnittpräparat wurden mindestens 300 Zellen, also pro Altersstufe wenigstens je 900 Zellen von Milz und Lymphknoten ausgezählt.

Ausgewertet wurden folgende Zellarten: Kleine und große Lymphozyten, kleine und große Retikulumzellen, Mastzellen, Plasmazellen, Übergangs- und Endothelzellen. In der Milz wurde für die Auszählung ausschließlich die rote Pulpa berücksichtigt, nachdem sich herausgestellt hatte, daß nur in dieser Plasma- und Mastzellen auftreten. Die weiße Pulpa ist immer frei von diesen Zellen.

Im Lymphknoten sind Plasma- und Mastzellen niemals in Primär- oder Sekundärknötchen zu finden. Plasmazellen kommen gehäuft in den Marksträngen und Mastzellen

hauptsächlich in den Sinus (besonders im Randsinus) vor; deshalb beschränkte sich die Auszählung in diesem Organ nur auf diese Bereiche.

Eine statistische Auswertung unserer Ergebnisse ist nach Rücksprache mit Herrn THOMAS vom Institut für Dokumentation und Statistik der Freien Universität Berlin (Klinikum Steglitz) bei nur zwei getöteten Tieren pro Altersstufe leider nicht möglich.

## 2.2 Ergebnisse

### 2.2.1 Plasmazellen

#### 2.2.1.1 Milz von unbehandelten Jungmäusen

Die Milz normaler 1-13 Tage alter Tiere enthält weder Plasma- noch Übergangszellen. Die im Vordergrund stehende Zellart in diesem frühen postnatalen Stadium sind die Retikulumzellen. Diese können unterteilt werden in

- a) die kleinen Retik.-Zellen (am 1. Tag nach der Geburt ca. 50 % aller ausgezählten Zellen der roten Pulpa) und
- b) die großen Retik.-Zellen, deren Prozentzahl zur gleichen Zeit zwischen 19 und 37,6 % je Präparat schwankt.

Große Lymphozyten betragen bei 1 Tag alten Tieren durchschnittlich etwa 10 %, kleine Lymphozyten dagegen nur zwischen 0,33 und 1 %. Der Rest verteilt sich auf Endothel- und Mastzellen. Über die letztgenannten wird später noch zu sprechen sein.

In den folgenden 14 Tagen nehmen bei den Kontrolltieren die kleinen Lymphozyten an Zahl relativ stark zu (am 3. Tag beträgt ihr Anteil prozentual etwa 11 %, am 5. Tag bereits ca. 40 %, am 15. Tag ca. 74 %). Auch der Anteil der großen Lymphozyten steigt bis zum 4. Tag nach der Geburt an, erreicht hier seinen Höhepunkt mit durchschnittlich etwa 20 % und liegt am 5. Tag bei 10 - 12 %. Die Retikulumzellen dagegen nehmen vom 1. Tage an kontinuierlich an Zahl ab, die großen Retikulumzellen machen am 5. Tag nach der Geburt nur noch

etwa 10,5 % aus, die kleinen zur gleichen Zeit 28-32 %. Das bedeutet eine Abnahme auf fast die Hälfte des Ausgangswertes. Das weitere quantitative Verhalten ist aus den Tabellen (siehe Anhang) zu entnehmen.

Während also bis zum Alter von 13 Tagen in der Milz normaler junger Mäuse noch keine Übergangs- und Plasmazellen zu differenzieren sind, lassen sich bei 15 Tage alten Tieren erstmalig Übergangs- und auch Plasmazellen nachweisen. Die Zellzusammensetzung der Milz in diesem Stadium zeigt, daß die kleinen Lymphozyten mittlerweile mehr als 70 % der Gesamtzahl erreichen, daß die großen Lymphozyten zahlenmäßig auf ca. 5 % zurückgegangen sind, die kleinen Retikulumzellen zwischen 9,77 und 11,7 % schwanken und die großen Retikulumzellen noch mit etwa 5 % vertreten sind. Übergangs- und Plasmazellen sind nur inkonstant nachzuweisen, ihr prozentualer Anteil ist niedrig. .

Danach scheint in diesem Alter die Entwicklung von Plasmazellen erst zu beginnen. Die Übergangszellen erreichen Prozentzahlen von 0,33 bzw. 0,67 %. Die Plasmazellen betragen teilweise 0,33 % der ausgezählten Zellen.

Als Ergebnis ist also festzustellen, daß in der Milz von unbehandelten jungen weißen Mäusen die Entwicklung von Plasmazellen zwischen dem 13. und 15. Tag nach der Geburt beginnt und daß vorher diese Elemente nicht vorkommen.

Bei 19 Tage alten Tieren sind die Übergangszellen bereits konstant vertreten, doch ist prozentual gegenüber der früheren Altersstufe keine Steigerung der Zahl der Übergangs- und Plasmazellen festzustellen (zwischen 0,3 und 0,54 %). Plasmazellen sind weiterhin nur inkonstant zu differenzieren und erreichen Prozentzahlen, die zwischen 0,27 und 0,33 % schwanken.

Bis zum 28. Tag post partum verhalten sich Übergangs- bzw. Plasmazellen folgendermaßen: Im Alter von 24 und 28 Tagen treten zwar beide Zellarten konstant auf, das prozentuale Verhältnis ist jedoch gegenüber den 19 Tage alten Mäusen unverändert. In den Milzen von 24 Tage alten Tieren sind die Übergangszellen bis zu einem Höchstwert von 1 % vertreten, im Alter von 28 Tagen beträgt der Wert wieder nur etwa 0,5 %. Die Plasmazellen schwanken zum gleichen Zeitpunkt zwischen 0,25 und 0,5 %. In einem Zeitraum von 13 Tagen ist also, prozentual gesehen, kaum eine echte Zunahme der Zahl von Übergangs- oder Plasmazellen nachweisbar.

Wie sich die weitere Entwicklung jenseits des Alters von 28 Tagen verhält, ist nicht näher untersucht worden. Es gibt keine Anhaltspunkte, die zumindest in den unmittelbar folgenden Tagen einen größeren zahlenmäßigen Anstieg dieser Zellen vermuten ließe.

#### 2.2.1.2 Milz von Jungmäusen nach Behandlung der Mutter mit Humanalbumin während der Gravidität

Bei dieser Gruppe interessierte die Frage, ob und wie sich die antigene Stimulierung der Muttertiere auf die Entwicklung der beiden Zellarten bei den Jungtieren auswirkt. Denkbar wäre erstens ein früheres Auftreten dieser Zellen in der Milz und zweitens ein vermehrtes Vorkommen.

In der Milz der einen Tag alten Jungtiere überwiegen wiederum ganz eindeutig die Retikulumzellen, und zwar bilden die kleinen Retikulumzellen mit durchschnittlich etwa 45 % die stärkste Gruppe, gefolgt von den großen Retikulumzellen mit 30-33 %. Erstaunlich hoch ist bei einem Vergleich mit den normalen Tieren bereits die Zahl der Lymphozyten. In allen Fällen sind sowohl kleine (ca. 6 %) als auch große Lymphozyten (im Durchschnitt etwa 7-8 %) nachzuweisen. Dagegen sind Plasma- oder Übergangszellen noch nicht zu beobachten.

Im Verlauf der folgenden 14 Tage zeigt sich nun, daß die Lymphozyten ständig an Zahl zu-, die Retikulumzellen dagegen, wenn auch nur langsam, abnehmen. In der Milz von 5 Tage alten Tieren dieser Versuchsgruppe sind die kleinen Lymphozyten bereits mit etwa 50 %, die großen Lymphozyten mit ca. 10 % vertreten, die Zahl der kleinen Retikulumzellen liegt bei etwa 28 % und die der großen Retikulumzellen bei ca. 10 %.

Das bedeutet in 5 Tagen immerhin einen Anstieg der kleinen Lymphozyten auf fast das 10-fache des Ausgangswertes. Plasma- und Übergangszellen sind auch in diesem Alter noch nicht nachweisbar.

Erstmals werden Übergangszellen in den Milzen von 11 Tage alten Tieren beobachtet. Sie kommen bei einer Prozentzahl von 0,3 - 0,5 % sogar relativ konstant vor und einige sind morphologisch Plasmazellen schon sehr ähnlich. Die Zellen sind rundlich bis oval, haben einen breiten Protoplasmasaum und mitunter ist auch schon die perinukleäre Aufhellung angedeutet zu erkennen. Die Kerne sind leicht exzentrisch gelegen, aber noch relativ groß und ohne Radspeichenstruktur. Ausdifferenzierte Plasmazellen sind in diesem Stadium noch nicht zu beobachten. Das ist erstmals in der Milz von 15-tägigen Mäusen der Fall, allerdings noch sehr inkonstant und mit einem prozentualen Höchstwert von 0,13 %. Die Übergangszellen sind weiter mit 0,4 % vertreten, haben also zahlenmäßig nicht zugenommen.

Bei den 19 Tage alten Tieren ist dagegen eine deutliche Tendenz zur zahlenmäßigen Zunahme festzustellen. Die Plasmazellen erreichen jetzt durchschnittlich ca. 0,5 % und treten konstant in allen Schnittpräparaten auf. Die Übergangszellen schwanken zwischen 0,5 und 0,75 %. Im übrigen ist zu bemerken, daß in diesem Alter der Promentsatz der kleinen Lymphozyten erstmals 70 % überschreitet (der Anteil der Gesamtlymphozyten liegt

bei ca. 75 - 80 %, während die Gruppe der kleinen und großen Retikulumzellen nur noch 18 - 20 % ausmacht.

In der weiteren Entwicklung fällt auf, daß die Zahl der Plasmazellen in der Milz von 27 Tage alten Mäusen dieser Versuchsgruppe einen Stand erreicht, der bis zum 30. Tag nicht mehr überboten wird, sondern relativ konstant bleibt oder minimal darunter liegt. Die Zahl der Plasmazellen bewegt sich zwischen 0,8 und 1,1 %, ein höherer prozentualer Anstieg ist während der Beobachtungszeit nicht festzustellen. Die Übergangszellen schwanken in diesem Alter zwischen 0,8 und 1 %, was für diese Zellart ebenfalls einen Höchststand im Laufe der Untersuchungszeit bedeutet.

#### 2.2.1.3 Milz von unmittelbar nach der Geburt mit Humanalbumin behandelten Mäusen

In dieser Gruppe wurde mit der Untersuchung bei 3 Tage alten Tieren begonnen. Übergangs- und Plasmazellen treten zu diesem Zeitpunkt noch nicht auf. Sehr hoch, jedenfalls weit höher als bei den beiden anderen Versuchsgruppen, ist in diesem Stadium bereits die Zahl der kleinen Lymphozyten bzw. der Gesamtlymphozyten. Etwa 42 % der ausgezählten Zellen sind kleine, ca. 8 % große Lymphozyten, so daß sie zusammen die Hälfte aller Zellen ausmachen, während sich die andere Hälfte aus kleinen Retikulumzellen (etwa 30 %), großen Retikulumzellen (etwa 14 %), Endothelzellen (ca. 3-5 %) und Mastzellen (etwa 1-2 %) zusammensetzt.

Während der weiteren Entwicklung verschiebt sich das Verhältnis der einzelnen Zellarten immer mehr zu Gunsten der Lymphozyten. Im Alter von 11 Tagen erreicht die Zahl der kleinen Lymphozyten erstmals, wenn auch noch nicht regelmäßig bei allen Tieren, über 70 %, die Gesamtlymphozytenzahl liegt in diesem Alter bei fast 75 %. Die kleinen Retikulumzellen sind zahlenmäßig

auf 15-20 % zurückgegangen, die großen Retikulumzellen sogar auf 5-6 %, d.h. sie haben in 8 Tagen um fast zwei Drittel abgenommen.

Bemerkenswert ist nun in dieser Versuchsreihe die Entwicklung der Übergangs- und Plasmazellen. Beide Zellarten sind nämlich in der Milz von 10 Tage alten Tieren noch nicht zu beobachten, dagegen erreichen die Übergangszellen in der Milz von 11 Tage alten Mäusen fast konstant 0,3 % der ausgezählten Zellen. Auch ausdifferenzierte Plasmazellen lassen sich bereits einmal nachweisen, und zwar kommen auf 335 ausgezählte Zellen 2 Plasmazellen, was einem Prozentsatz von fast 0,6 % entspricht. Sonst sind jedoch noch keine typischen Plasmazellen nachweisbar.

Immerhin darf festgehalten werden, daß sich in der vorliegenden Versuchsreihe der 11. Tag ziemlich exakt als Termin des ersten Auftretens von Plasmazellen in der Mäusemilz erweist.

Die Plasmazellen liegen übrigens im Bereich der roten Pulpa und in unmittelbarer Nähe von Milzfollikeln; sie sind hauptsächlich von kleinen Retikulumzellen umgeben.

Während in der Milz von 11 Tage alten Tieren dieser Versuchsgruppe Übergangs- und Plasmazellen insgesamt sehr inkonstant vorkommen, ist nach 15 Tagen bereits ein recht konstantes Auftreten dieser beiden Zellarten zu registrieren. Die Übergangszellen sind z.T. mit annähernd 1 % vertreten, der Prozentsatz der Plasmazellen schwankt zwischen 0,3 und 0,5 %. Im weiteren Verlauf bis zum Alter von 30 Tagen steigt die Prozentzahl der Plasmazellen weiter an. Im Alter von 30 Tagen bewegt sich die Zahl der Plasmazellen zwischen 0,75 und 1 %, die der Übergangszellen zwischen 0,25 und 0,75 %.

#### 2.2.1.4 Lymphknoten von unbehandelten Mäusen

Auf die allgemeine postnatale Entwicklung der Lymphknoten bei der Maus braucht hier nicht näher eingegangen zu werden; diesbezüglich ist besonders auf die Arbeit von MASSHOFF und GROSS (1962) zu verweisen.

In diesem Zusammenhang interessiert die Frage, wann, wo und in welcher Zahl kommen Übergangs- und Plasmazellen zum ersten Mal im Lymphknoten der Maus vor, und welchen Einfluß übt die Vorbehandlung mit Fremdeiweiß aus?

Die Untersuchung von Lymphknoten normaler unbehandelter Tiere im Alter von 7, 11, 13, 15 und 18 Tagen ist bezüglich des Auftretens von Übergangs- und Plasmazellen stets negativ. Erste Anzeichen einer beginnenden Plasmazellentwicklung zeigen sich erst am 24. Tag nach der Geburt. In diesem Stadium lassen sich in einigen, nicht in allen Fällen Übergangszellen nachweisen. Einmal erreichen sie sogar einen Wert von etwa 0,6 % der ausgezählten Zellen. Im Alter von 28 Tagen zeigt sich dann ein recht konstantes, zahlenmäßig allerdings immer sehr geringes Vorkommen von Übergangszellen (fast 0,3 %) und erstmalig, jedoch inkonstant und äußerst gering (0,33 % als Höchstwert) auch von ausdifferenzierten Plasmazellen.

Ob sich das Vorkommen dieser beiden Zellarten nach der 4. Lebenswoche quantitativ ändert, muß nach den auf einen Zeitraum von 30 Tagen postnatal sich erstreckenden Untersuchungen eine offene Frage bleiben.

Die Übergangs- bzw. Plasmazellen werden nie im Randsinus oder in der Rinde mit ihren Knötchen, sondern ausschließlich in den Marksträngen angetroffen. Dabei liegen sie meistens inmitten von Lymphozyten und bisweilen auch von kleinen Retikulumzellen.

#### 2.2.1.5 Lymphknoten von Jungtieren nach Behandlung der Mütter mit Humanalbumin

Während bei 11 Tage alten Tieren dieser Versuchsgruppe weder Übergangs- noch Plasmazellen zu beobachten sind, finden sich in den Lymphknoten 15 Tage nach der Geburt immerhin bereits mehrfach Übergangszellen, die auf einen Beginn der Plasmazellentwicklung hinweisen könnten. Jedoch ist das Vorkommen noch äußerst inkonstant und erreicht nur in einem Schnittpräparat einen Höchstwert von 0,36 %.

Am 19. Lebenstag, also 4 Tage später, sind immer noch keine typischen Plasmazellen entstanden und auch die Übergangszellen haben an Zahl nicht zugenommen. Sie erreichen weiterhin inkonstant Werte zwischen 0,2 und 0,3 % der ausgezählten Zellen, haben also das Niveau gehalten. Erst nach 23 Tagen kommen erstmalig ausgereifte Plasmazellen in den Marksträngen der Lymphknoten vor, allerdings noch recht inkonstant und höchstens bis zu 0,25 %. Im Alter von 27 Tagen ist ein geringfügiger Zuwachs zu verzeichnen. Aber auch nach 30 Tagen kann man noch nicht von einer regelmäßigen Plasmazellbildung sprechen, denn es gibt noch immer ausgedehnte Zellbezirke in den Marksträngen, in denen Plasmazellen nicht nachweisbar sind. Dagegen sind in diesem Stadium die Übergangszellen schon recht konstant und erreichen meistens Prozentwerte zwischen 0,3 und 0,6 %.

#### 2.2.1.6 Lymphknoten von unmittelbar nach der Geburt mit Humanalbumin behandelten Mäusen

Im Alter von 11 Tagen weisen die Lymphknoten dieser Mäuse noch keine Plasmazellen oder irgendwelche Vorstufen auf. Nach 13 Tagen lassen sich jedoch vereinzelt Übergangszellen (Höchstwert 0,3 %) differenzieren. Es ist dies in den Lymphknoten der früheste Zeitpunkt eines Anzeichens für eine beginnende Plasmazellbildung überhaupt.

Dieser Befund bestätigt sich auch bei 15 Tage alten Tieren. Übergangszellen sind jetzt häufiger vertreten, einmal liegt ihr Wert sogar bei etwa 0,6 %, und in einem von 3 untersuchten Lymphknoten erreichen sogar typische Plasmazellen einen Prozentsatz von 0,32 %.

Wenn auch der genannte Befund eine Ausnahme zu sein scheint, so kann doch gesagt werden, daß der Beginn des Auftretens von Plasmazellen im Lymphknoten von Mäusen, die unmittelbar nach der Geburt mit Humanalbumin behandelt wurden, mit dem 15. Lebenstag anzusetzen ist.

Für die weitere Entwicklung bestätigt sich jedoch der schon bei den beiden vorherigen Untersuchungsgruppen entstandene Eindruck, daß nämlich die quantitative Zuwachsrate im weiteren Verlauf (zumindest bis zu einem Alter von 30 Tagen) nur noch ziemlich gering ist. Mit 27 Tagen sind die Plasmazellen in ihrem Vorkommen etwas konstanter geworden, und erreichen in einem Fall sogar einmal fast 0,8 % der ausgezählten Zellen. Am Ende des Versuches (30 Tage) scheint sich sogar eine rückläufige Entwicklung anzubahnen. Plasmazellen finden sich in dieser Altersstufe nur noch in einem von drei untersuchten Lymphknoten und erreichen hier einen Wert von 0,33 %. Im übrigen gibt es wieder weite Markstrangbereiche ohne jede ausdifferenzierte Plasmazelle, obwohl Übergangszellen in diesem Stadium sehr konstant auftreten.

## 2.2.2 Mastzellen

### 2.2.2.1 Milz von unbehandelten Mäusen

In der Milz von unbehandelten Mäusen kommen Mastozyten bereits zur Zeit der Geburt in nicht unbeträchtlicher Zahl vor. Einen Tag post partum erreichen sie schon Werte zwischen 3,4 und 11,3 %, am 2. Tag ist sogar noch eine deutliche Zunahme dieser Zellen zu konstatieren, ihre Zahl bewegt sich jetzt zwischen 14,4 und 18,9 %, also eine deutliche Vermehrung innerhalb eines Tages.

Aber bereits nach dem 3. Tag deutet sich eine Abnahme der Mastzellzahl an. Die Prozentwerte schwanken zu dieser Zeit zwischen 7,1 und 9,2 %. In den folgenden Tagen ist die abnehmende Tendenz zwar nicht mehr so stark, aber doch deutlich. Am 7. Tag liegt der Anteil der Mastzellen nur noch zwischen 3,3 und 4,1 %, im Alter von 11 Tagen sogar nur noch zwischen 0,37 bis 0,85 %. Diese Tendenz geht so weit, daß bei 15, 19 und 24 Tage alten Tieren Mastzellen nur noch inkonstant nachzuweisen sind, d.h. nicht mehr in allen untersuchten Schnittpräparaten vorkommen. In der Milz von 24 Tage alten Mäusen sind nur noch in einem von drei Präparaten Mastzellen nachweisbar (0,2 %). Mit 28 Tagen zeigt sich zwar noch einmal ein leicht vermehrtes Auftreten der Mastzellen (bis zu 0,5 %), im übrigen ist in diesem Alter diese Zellart nur sehr unregelmäßig vertreten.

#### 2.2.2.2 Milz von Jungtieren nach Behandlung der Mütter mit Humanalbumin

Bei dieser Versuchsgruppe ergibt sich ein anderes Bild als bei der Gruppe der unbehandelten Tiere.

Einen Tag nach der Geburt erreichen die Mastzellen zwar eine beträchtliche Zahl (zwischen 3,4 und 5 %), doch erstens liegt dieser Prozentsatz niedriger als bei den unbehandelten Tieren, und zweitens bleibt der starke Zuwachs am 2. Tag aus. Immerhin ist bei 2 Tage alten Tieren eine allerdings geringfügige Steigerung der Zahl der Mastocyten festzustellen (zwischen 5,5 und 6,2 %). Während am 3. Tag mit Prozentzahlen von 4,6 bis 6 % noch etwa das Niveau des Vortages gehalten wird, ist die Mastzellzahl am 4. Tag nach der Geburt ziemlich abrupt auf durchschnittlich 2 % abgesunken und zeigt auch in den folgenden Tagen konstant eine abnehmende Tendenz. Am 7. Tag ist das Vorkommen noch regelmäßig, es schwankt zwischen 0,3 und 1 % der ausgezählten Zellen, im Alter

von 11 Tagen dagegen sind Mastzellen bereits inkonstant, d.h. sie sind nicht mehr in allen untersuchten Schnittpräparaten vertreten. Ihr Höchstwert liegt bei zwei Tieren bei 0,33 %. Bei den 15 Tage alten Mäusen macht sich ein weiteres Absinken der Mastzellenzahl bemerkbar (maximal 0,25 %), weite Gebiete der roten Pulpa weisen überhaupt keine Mastzellen mehr auf (durchschnittlich nur noch etwa 0,13 %). Daran ändert sich bis zum Alter von 30 Tagen eigentlich kaum noch etwas, obwohl bei einem 30 Tage alten Tier noch einmal ein Bereich der roten Pulpa (mit 0,67 % Mastzellen) etwas aus dem Rahmen fällt. Insgesamt jedoch gehören Mastzellen in diesem Alter nur noch zu den ganz vereinzelt anzutreffenden Zellen in der Milz.

#### 2.2.2.3 Milz von unmittelbar nach der Geburt mit Humanalbumin behandelten Jungtieren

In dieser Untersuchungsgruppe wurden die Milzen von Tieren im Alter von 3 bis 30 Tagen untersucht. Das Ergebnis dieser Gruppe weicht ziemlich beträchtlich von dem der beiden geschilderten ab. Die Zahl der Mastzellen in der Milz liegt nämlich bei diesen Tieren erheblich niedriger als bei den beiden anderen Gruppen.

Im Alter von 3 Tagen machen die Mastocyten durchschnittlich nur 1-1,5 % aus. Bei den unbehandelten Tieren beträgt der Durchschnitt zum gleichen Zeitpunkt nahezu 8 %, bei den Mäusen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Humanalbumin behandelt wurden, fast 5,5 %. Die Antigen-Verabfolgung scheint sich also hemmend auf die Entwicklung der Mastzellen auszuwirken.

Bis zum Alter von 10 Tagen hält sich die Mastzellenzahl im Durchschnitt recht konstant bei ca. 1,3 %, jedoch bereits am 11. Lebenstag kommen Mastocyten nur noch

inkonstant vor und erreichen als Höchstwert 0,3 %. Im weiteren Verlauf bis zum Alter von 30 Tagen ist keine nennenswerte Änderung festzustellen. Das Vorkommen bleibt inkonstant und übersteigt zu keinem Zeitpunkt mehr als 0,3 % der ausgezählten Zellen eines Gebietes der roten Pulpa.

#### 2.2.2.4 Lymphknoten von unbehandelten Mäusen

Mastzellen lassen sich im Lymphknoten hauptsächlich in den Sinus und besonders in den Randsinus sowie auch in den Marksträngen nachweisen. Mindestens 80 % der Mastzellen eines Lymphknotens liegen im Randsinus. Dabei sind die Mastzellen in der Kapsel des Lymphknotens nicht berücksichtigt. Nie finden sich Mastocyten in Primär- oder Sekundärknötchen und ausgesprochen selten in der Rinde des Lymphknotens. Deshalb wurden im Rahmen dieser Untersuchung nur Bezirke der Sinus und der Markstränge ausgewertet.

In den inguinalen Lymphknoten der unbehandelten Mäuse im Alter von 3 bzw. 5 Tagen gehören Mastzellen zum regelmäßigen Zellbestand. Bei 3 Tage alten Tieren werden Prozentzahlen zwischen 0,51 und 1,04 % erreicht. Im Alter von 5 Tagen schwankt ihr Vorkommen zwischen 0,26 und 0,56 %. Morphologisch unterscheiden sich die einzelnen Mastzellen z.T. erheblich voneinander. Besonders auffallend sind die beträchtlichen Größenunterschiede und die Verschiedenartigkeit bezüglich der Zahl und der Färbungsintensität ihrer Granula. Teilweise ist die Granulierung so stark, daß der Zellkern nicht mehr zu erkennen ist, andererseits kann sie aber auch nur ganz schwach ausgeprägt sein. Auch bei den Zellkernen treten verschiedene Varianten auf, die von kleinen, runden, stärker anfärbbaren, bis zu großen, gelappten, nur schwach gefärbten Formen reichen. Nur in einem der untersuchten Lymphknoten bei 3 bzw. 5 Tage alten Mäusen sind

zwei Mastzellen in den Marksträngen anzutreffen, sonst kommen sie nur in dem Sinus und hauptsächlich im marginalen vor.

In den Lymphknoten von 7 Tage alten Tieren beträgt die Zahl der Mastzellen durchschnittlich etwa 1,6 % der ausgezählten Zellen. Die Schwankungsbreite reicht dabei von 0,93 % bis 3,3 %. Im weiteren Verlauf nimmt die Zahl der Zellen mit steigendem Alter allerdings nur geringfügig ab.

Im übrigen sind Mastzellen mit Regelmäßigkeit während jeder Untersuchungsphase im Lymphknoten von unbehandelten Mäusen zu finden, zumindest bis zum Alter von 28 Tagen, wo sie noch zwischen 0,67 und 1 % der ausgezählten Zellen ausmachen.

#### 2.2.2.5 Lymphknoten von Jungtieren nach Behandlung der Mütter mit Humanalbumin

In den inguinalen Lymphknoten von 3,4 und 5 Tage alten Mäusen dieser Versuchsgruppe ist das Auftreten von Mastzellen noch inkonstant. Von drei untersuchten Lymphknoten 3 Tage alter Mäuse enthält nur einer Mastzellen (0,5 %), und zwar im Randsinus. Nach 4 Tagen haben sich diese Verhältnisse nicht geändert, auch jetzt lassen sich nur in einem von drei untersuchten Schnittpräparaten Mastocyten nachweisen (0,54 %).

Bei den 5 Tage alten Mäusen dieser Untersuchungsgruppe scheint sich dann allerdings eine zahlenmäßige Zunahme insofern anzudeuten, als nun in zwei der ausgewerteten drei Lymphknoten-Präparate Mastzellen vorkommen und auch höhere Prozentzahlen erreicht werden (bis zu 0,97 %). Im Alter von 7 Tagen erreichen die Mastocyten einen Durchschnittswert von ca. 0,5 %, der bis zum 11. Tag post partum auf etwa 0,33 % absinkt. Während mit 15 Tagen ein recht unregelmäßiges Auftreten von Mastzellen zu

verzeichnen ist, erreichen sie im Alter von 19 Tagen wieder konstant Werte von 0,5 bis 0,6 % der ausgezählten Zellen. Bis zum Ende der Untersuchung, also bis zum 30. Tag, fällt dann die Anzahl der Mastocyten zwar wieder leicht ab (auf durchschnittlich etwa 0,4 %), aber dafür kommen sie bis zu diesem Zeitpunkt stets regelmäßig vor.

#### 2.2.2.6 Lymphknoten von unmittelbar nach der Geburt mit Humanalbumin behandelten Jungtieren

Bis zum 7. Tag post partum zeigt sich im zahlenmäßigen Vorkommen der Mastzellen eine steigende Tendenz. Während nämlich die Mastocyten in den inguinalen Lymphknoten von 4 Tage alten Mäusen noch unregelmäßig auftreten und einen Höchstwert von nur 0,94 % erreichen, finden sie sich bei den 6 Tage alten Tieren bereits in allen untersuchten Präparaten und liegen prozentual bei durchschnittlich etwa 0,6 bis 0,7 %. Nur einen Tag später, im Alter von 7 Tagen, steigt der durchschnittliche Prozentsatz auf ca. 1 %.

In den folgenden Tagen (11, 13 und 15 Tage alte Tiere) ist eine zahlenmäßige Abnahme der Mastocyten festzustellen bei gleichzeitig nur noch inkonstantem Vorkommen.

Bei 11 Tage alten Mäusen vermindert sich der Durchschnittswert der Mastzellen auf etwa 0,5 % und liegt nur 2 Tage später, also 13 Tage nach der Geburt, bereits bei weniger als 0,2 %.

Vom 19. Tage post partum ab nimmt die Zahl der Mastocyten offenbar plötzlich mit steigendem Alter wieder zu, ein Befund, der von denjenigen der beiden anderen Untersuchungsgruppen deutlich abweicht. Das Auftreten der Mastzellen ist jetzt wieder konstant in allen untersuchten Lymphknoten, wobei im Alter von 23 Tagen ein erneuter Höhepunkt mit Durchschnittswerten von ca. 0,8 bis 0,9 % erreicht wird. Bis zum 30. Tag post partum

bleibt das Vorkommen dieser Zellen konstant, die Prozentwerte sinken jedoch wieder auf durchschnittlich 0,33 % ab.

Bezüglich der Lokalisation der Mastzellen gilt auch für diese Versuchsgruppe, daß die Mastocyten hauptsächlich in den Sinus, besonders im Randsinus beobachtet werden. Viel seltener sind sie in den Marksträngen der Lymphknoten, dagegen nie in der Rinde und den Knötchen zu sehen.

Morphologisch treten die Mastzellen auch in diesem Falle in verschiedenen Formen in Erscheinung, die von kleinen, runden und nur schwach granulierten Zellen mit kleinem rundem blassem Zellkern bis zu großen mit Ausläufern versehenen und stark granulierten Zellen mit großem gelapptem manchmal auch durch die Granula verdecktem Zellkern reichen.

## 2.3 Besprechung

Schon KUCZYNSKI hat 1923 festgestellt, daß durch Applikation von artfremdem Serum und Eiweiß frühzeitig lymphozytär-plasmazelluläre Reaktionen bei Tieren hervorgerufen werden können. Die Vorbehandlung mit Humanalbumin wirkt auf die Versuchstiere im Sinne einer antigenen Stimulation und löst damit den Mechanismus einer Antikörperbildung aus. Im Zuge dieser Reaktion kann die Bildung von Plasmazellen in Gang gesetzt werden.

Die eigenen Untersuchungen sollten zur Klärung mehrerer, im besonderen folgender Fragen beitragen:

1. Ob und wann Plasmazellen nach der Geburt beim kleinen Nager (Maus) unter physiologischen Bedingungen im lymphatischen Gewebe auftreten?
2. Ob und gegebenenfalls wie sich die Einwirkung eines Antigens auf die Plasmazellbildung äußert?
3. Ob durch das Antigen ein bestimmtes Verhalten der bezüglich ihres physiologischen postnatalen

Auftretens in gleicher Weise wie die Plasmazellen untersuchten Mastzellen verursacht wird?

Das Verhalten der Plasmazellen bei der neugeborenen Maus schien uns deswegen von Interesse, weil erwiesenermaßen diese Zellen im Lymphknoten unmittelbar nach der Geburt nicht vorkommen, und weil darüber hinaus der Mäuse-Lymphknoten bei der Geburt zunächst gewissermaßen in seinen Umrissen angelegt ist und erst im Laufe der ersten 4 Lebenswochen seinen normalen Zellbestand annimmt. Die normale physiologische "Zellulierung" des postnatalen Lymphknotens der Maus ist genau bekannt.

Im Hinblick auf die in dieser experimentellen Studie interessierenden Fragen hätte man erwarten können, daß durch die Antigenzufuhr während der Trächtigkeit oder unmittelbar postnatal Plasmazellen früher und unter Umständen auch vermehrt im Vergleich zum Normaltier entstehen. Über das postnatale Verhalten der Mastzellen nach Antigen-Zufuhr ist so gut wie nichts bekannt.

Durch die Vorbehandlung trächtiger Tiere mit Humanalbumin trifft der antigene Reiz die Foeten nicht direkt, sondern erst über das mütterliche Blut diaplacentar (DANCIS, LIND, ORATZ, SMOLENS und VARA 1961; BEICKERT 1961; HITZIG 1959; GELFAND, STREAN, PAVILANIS und STERNBERG 1960). Da aber die diaplacentare Transfer-Rate für Albumin nicht sehr hoch liegt (DANCIS, LIND, ORATZ, SMOLENS und VARA 1961), - z.B. ist sie für  $\gamma$ -Globuline prozentual bedeutend höher -, dürfte es sich um eine nur recht schwache Reizung handeln. Die unmittelbar nach der Geburt behandelten Tiere werden dagegen direkt dem Einfluß des Antigens ausgesetzt.

### 2.3.1 Plasmazellen in Milz und Lymphknoten

#### 2.3.1.1 Unbehandelte Mäuse

Während die Entwicklung von Plasmazellen unter pathologischen Verhältnissen eingehend untersucht worden ist,

gehen die Angaben über das orthologische Vorkommen dieser Zellen - besonders im lymphatischen Gewebe - noch weit auseinander (FRÆSEN 1960, STERNBERG 1926, MASSHOFF, RIECKERT 1954). MASSHOFF und GROSS (1961) fanden während der postnatalen Entwicklung des Lymphknotens der Maus in den ersten drei Wochen nach der Geburt keine Plasmazellen und schlossen daraus, daß diese nicht zum normalen Zellbestand des Lymphknotens gehören.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß sich in der Milz von unbehandelten also normalen Mäusen offensichtlich orthologisch nach den ersten beiden Lebenswochen Plasmazellen entwickeln. Die ersten Anzeichen dafür gibt es zwischen dem 13. und 15. Tag post partum mit dem erstmaligen Auftreten der charakteristischen Übergangszellen, die nach MASSHOFF und Mitarb. eine Art Zwischenstufe zwischen den kleinen Retikulumzellen und den Plasmazellen darstellen. Allerdings lassen das in diesem Stadium und auch in den folgenden Tagen noch recht inkonstante Vorkommen von Plasmazellen und die nur geringe Zahl von Übergangszellen (etwa 0,4 %) keine exakte zeitliche Festlegung des Auftretens von Plasmazellen zu. Das lymphatische System der einzelnen Tiere, als dessen Repräsentanten Milz und Lymphknoten untersucht wurden, scheint erst nach einem gewissen Intervall in der Lage zu sein, Plasmazellen zu bilden. Es ist wahrscheinlich, daß die kleinen Retikulumzellen, aus der nach der heute vorherrschenden Meinung die Plasmazellen hervorgehen, die andererseits aber auch im Rahmen der physiologischen Cytopoese Stammzellen der Lymphozyten sind, sich in diesem frühen Stadium der Entwicklung bzw. Ausreifung des lymphatischen Systems nur unter besonderen Bedingungen in Richtung Plasmazellen entwickeln. Auf keinen Fall sind die Plasmazellen als determinierte Zellen in Milz und Lymphknoten angelegt. Als Folge einer entzündlichen Alteration ist das Auftreten der Plasmazellen bei den unbehandelten

Tieren wohl kaum zu deuten, da darauf geachtet wurde, die Tiere möglichst von exogenen Schäden fernzuhalten, und da ferner das konstante Auftreten von Übergangs- und Plasmazellen vom 24. Tage an wohl auch für ein natürliches Vorkommen spricht. Anderenfalls müßte ein krankhafter Prozess mit entsprechender Plasmazellbildung bei allen unbehandelten Mäusen vorausgesetzt werden, was sicherlich nicht zutrifft. Es ist also als erstes festzustellen, daß es bis zum 13. bzw. 15. Tag post partum in der Milz normaler Mäuse keine Anzeichen für eine Plasmazellentwicklung gibt, daß diese Entwicklung danach erst langsam und unregelmäßig einsetzt und daß schließlich erst vom 24. Tage nach der Geburt von einem konstanten Auftreten der Übergangszellen- und Plasmazellen gesprochen werden kann.

Bis zu diesem Zeitpunkt sind die Tiere also offensichtlich noch nicht oder nur sehr unvollkommen mit immunologisch aktiven Zellen ausgestattet und können dementsprechend auch noch nicht von sich aus auf ein Antigen mit einer Bildung entsprechender Antikörper antworten. Da aber junge Mäuse dennoch sehr widerstandsfähig sind - während der gesamten Untersuchung starb nicht ein einziges Jungtier - muß man annehmen, daß ihnen für eine bestimmte Zeit gewisse Schutzstoffe von den Müttern mitgegeben werden, so daß sie bis zur eigenen Entfaltung des immunologischen Systems nicht ganz ungeschützt sind. Schon lange ist bekannt, daß das neugeborene Kind gewisse Antikörper, z.B. gegen den Erreger der Masern, von der Mutter mitbekommt (HITZIG 1959, GELFAND, STREAN, PAVILANIS und STERNBERG 1960; BEICKERT 1961; DANCIS, LIND, ORATZ, SMOLENS und VARA 1961). Man spricht in diesem Zusammenhang von "Leihimmunität".

Auch im Lymphknoten der Maus werden nach unseren Befunden Plasmazellen unter physiologischen Bedingungen gebildet. Allerdings bestätigt sich das Ergebnis von MASSHOFF und GROSS (1961) insofern, als tatsächlich in den ersten drei

Wochen post partum keine Plasmazellen im Lymphknoten zu beobachten sind. Erst im Alter von 24 Tagen sind Übergangszellen vereinzelt sichtbar, die eine beginnende Plasmazellentwicklung andeuten. Und schließlich werden 28 Tage nach der Geburt bereits konstant Übergangszellen und hin und wieder auch schon ausdifferenzierte Plasmazellen gefunden. Es fällt auf, daß in den Lymphknoten die Entwicklung der Übergangs- und Plasmazellen später beginnt als in der Milz, und daß Plasmazellen nur inkonstant und in äußerst geringer Zahl vorkommen. Dazu ist aber zu bemerken, daß Reifung und Differenzierung der Milz im allgemeinen in kürzerer Zeit zu erfolgen scheinen als im Lymphknoten, wie man aus einem Vergleich der Zellzusammensetzung (kleine, große Lymphzyten; kleine, große Retikulumzellen) entnehmen kann. Wahrscheinlich können Übergangs- und Plasmazellen in Milz und Lymphknoten erst dann gebildet werden, wenn das betreffende Organ einen bestimmten Grad der Entwicklung und Differenzierung erreicht hat. Damit könnte sich das frühere und zahlenmäßig vermehrte Auftreten von Plasmazellen in der Milz erklären lassen.

Die Tatsache, daß Plasmazellen bei der Geburt und in den ersten beiden Wochen danach nicht zum normalen Zellbestand gehören, läßt berechtigt die Frage nach ihrer bauplangemäßen Determinierung stellen. Diese nicht nur theoretisch interessierende Frage ist zu verneinen, wenn die Verhältnisse der übrigen Zellen des hämo- und lymphoretikulären Gewebes (z.B. Myelo-, Erythro- und Lymphoblasten) zum Vergleich herangezogen werden. Unter diesem Gesichtspunkt könnte die Plasmazelle als ein accidentelles Zellelement betrachtet werden, d.h. als eine Zelle, die erst bei einer bestimmten Beanspruchung gebildet wird. Dabei kann diese Beanspruchung durchaus physiologisch etwa durch die bakterielle Besiedlung des Darmes oder durch die Nahrung bedingt sein. Eine weitere Klärung dieses Problems wäre durch entsprechende Untersuchungen an pathogenfrei aufgezogenen Tieren zu erwarten.

### 2.3.1.2 Von vorbehandelten Muttertieren abstammende Jungmäuse

Nach einem Vergleich der Befunde dieser Versuchsgruppe mit denen der Kontrolltiere vermag das lymphatische System auf Maßnahmen, die zur Auslösung eines Antigen-Antikörper-Mechanismus fähig sind, durchaus zu reagieren. Es ist festzustellen, daß die Milz der von vorbehandelten Muttertieren abstammenden Tiere zur Zeit der Geburt in ihrer Entwicklung etwas weiter fortgeschritten ist als die der unbehandelten Tiere, was das immerhin schon recht stattliche Vorkommen von kleinen (ca. 6%) und großen Lymphocyten (6-8 %) beweist. Bestätigt wird dieser Befund ferner durch die frühere Entwicklung von Übergangs- und Plasmazellen sowohl in der Milz als auch im Lymphknoten. Erste Anzeichen einer beginnenden Plasmazellentwicklung in der Milz bei jungen Mäusen nach Vorbehandlung der Muttertiere sind bereits 11 Tage nach der Geburt mit dem Auftreten von Übergangszellen in der roten Pulpa nachweisbar. Im Alter von 15 Tagen treten auch schon ausdifferenzierte Plasmazellen auf, wenn auch noch nicht regelmäßig. Konstant kommen sie bei 19 Tage alten Tieren vor, also 4-5 Tage eher als bei den Kontrolltieren. Darüber hinaus zeigt sich, daß Plasmazellen bis zum 30. Tag post partum auch zahlenmäßig höhere Werte erreichen als bei der Gruppe der unbehandelten Tiere (0,8 - 1,1 % im Gegensatz zu 0,25 - 0,5 %).

Im Lymphknoten macht sich der Beginn einer Plasmazellentwicklung im Alter von 15 Tagen bemerkbar, allerdings noch sehr gering mit vereinzelt auftretenden Übergangszellen, während ausgereifte Plasmazellen erst 23 Tage nach der Geburt zu beobachten sind. Wenn auch die Plasmazellen in diesem Stadium nur selten und nicht konstant auftreten, so erscheint es doch bemerkenswert, daß offenbar die Antigenstimulierung ein im Vergleich zu den unbehandelten Tieren um 5 Tage früheres Vorkommen von Plasmazellen bewirkt.

Es läßt sich nicht recht erklären, daß die Antigen-Reizung nicht zu einer zahlenmäßigen Zunahme der Plasmazellen geführt hat. Dies hätte man eigentlich erwarten können, zumal die früheren Untersuchungen von MASSHOFF und Mitarb. bei allerdings älteren Mäusen eine solche Reaktion deutlich ergeben haben.

Der Effekt der Vorbehandlung der Muttertiere mit einem Fremdeiweiß liegt also offenbar auf der Hand. Der diaplacental übertragene Antigenreiz hat eine zeitliche und zumindest in der Milz auch eine numerische Verschiebung von der physiologischen zur accidentellen Cytopoese bewirkt.

#### 2.3.1.3 Unmittelbar nach der Geburt mit Humanalbumin behandelte Mäuse

Bei den Tieren dieser Gruppe setzt zwar die antigene Stimulierung ca. 11 Tage später ein als in der vorgenannten Gruppe, dafür ist sie aber unmittelbarer und wohl auch intensiver, da der diaplacentare Weg umgangen wird. Tatsächlich wird der Einfluß des unmittelbar nach der Geburt zugeführten Fremdeiweißes auch deutlicher als nach Verabfolgung von Albumin bei den trächtigen Muttertieren.

In der Milz sind bereits am 3. Tag post partum fast 50 % aller ausgezählten Zellen Lymphozyten. Die vergleichbaren Werte in den beiden anderen Untersuchungsgruppen liegen bei ca. 25 % (Kontrolltiere) bzw. 42 % (Behandlung während der Gravidität). Der lymphozytären Zellzunahme entspricht auch makroskopisch eine durchweg größere Milz dieser Tiere im Vergleich zu jenen der beiden anderen Gruppen.

Der Beginn der Plasmazellentwicklung in der Milz der unmittelbar nach der Geburt mit Fremdeiweiß behandelten Neugeborenen läßt sich nach unseren Befunden genau auf

den 11. Tag post partum festlegen. Verglichen mit den beiden anderen Versuchsgruppen ist dies der früheste Termin des Auftretens von Plasmazellen. Eine quantitative Steigerung im Vergleich zu den Tieren, die von vorbehandelten Müttern abstammen, ist dagegen nicht zu erkennen.

Im Lymphknoten der behandelten Neugeborenen ist die Reaktion auf die Albuminreizung besonders deutlich sichtbar. Bereits am 13. Tag nach der Geburt sind die ersten Übergangszellen, nach 15 Tagen die ersten Plasmazellen nachweisbar, wenn auch noch in geringer Zahl. Die quantitative Entwicklung schreitet allerdings in dieser Gruppe genau so langsam voran wie bei den beiden anderen. Nach 27 Tagen wird ein Höchstwert von etwa 0,8 % erreicht.

Die Reaktion des lymphatischen Systems auf die antigene Stimulierung ist also offensichtlich bei den unmittelbar nach der Geburt behandelten jungen Mäusen noch deutlicher als bei den von vorbehandelten Muttertieren abstammenden Neugeborenen. Sie besteht in einem vorzeitigen Auftreten von Übergangs- und Plasmazellen, also in einer vorgezogenen "accidentellen Zytopoese" in Richtung Plasmazellen und auch in einem zahlenmäßig stärkeren Auftreten dieser Zellen.

Da nach unseren Untersuchungen selbst bei einer direkten Antigenstimulierung nie vor dem 11. Tag post partum Plasmazellen zu beobachten sind, kann angenommen werden, daß die "accidentelle Zytopoese" im lymphatischen System selbst unter besonderen experimentellen Bedingungen erst geraume Zeit nach der Geburt in Gang kommt, daß also das lymphatische System in den ersten Tagen nach der Geburt noch nicht gewissermaßen von sich aus von der "physiologischen" auf die "accidentelle Zytopoese" umschaltet. Die Jungtiere sind für die Übergangszeit bis zur möglichen Eigenproduktion von immunologisch wirksamen Substanzen offenbar von der Mutter mit gewissen

Schutzstoffen diaplacentar versorgt ("Leihimmunität"). Die Produktion der Übergangs- und Plasmazellen scheint zahlenmäßig in diesem Alter noch sehr begrenzt zu sein, wenn man die maximal erreichten Prozentzahlen bei den drei Untersuchungsgruppen miteinander vergleicht. Bei den unbehandelten 28 Tage alten Tieren erreichen die Basmazellen in der Milz Werte von ca. 0,5 %, bei den Jungtieren behandelter Mütter zum gleichen Zeitpunkt etwa 0,7 bis 1 % und bei den behandelten Neugeborenen ebenfalls ca. 0,7 bis 1 %. Im Lymphknoten führt die Reizung mit Humanalbumin bis zum Alter von 30 Tagen noch nicht zu einer regelmäßigen Entwicklung dieser Zellen. Aber ein Vergleich mit den beiden anderen Versuchsgruppen spricht dafür, daß eine Differenzierung der kleinen Retikulumzellen in Richtung Übergangs- und Plasmazellen zeitlich eher einsetzt und eine wenn auch geringe quantitative Steigerung unter dem Einfluß der Antigenstimulierung nicht von der Hand zu weisen ist. Die Lymphknoten sind in der ersten Zeit nach der Geburt, in der sie selbst noch nicht voll ausdifferenziert und damit wohl auch noch nicht voll funktionsfähig sind, offenbar noch nicht in der Lage, in der gleichen Weise wie voll entwickelte Lymphknoten auf den Antigenreiz zu reagieren und sich von der physiologischen auf die accidentelle Zytopoese umzustellen.

Lokalisatorisch treten Übergangs- und Plasmazellen in der Milz nie in Lymphfollikeln, sondern immer nur in der roten Pulpa auf. Die Beobachtung von MARSCHALKO (1895) und JOANNOVICS (1909), nach der sich Plasmazellen hauptsächlich in unmittelbarer Nachbarschaft von kleinen Gefäßen befinden sollen, ist nach den eigenen Untersuchungen nicht zu bestätigen. Damit wird auch die Vorstellung dieser Autoren, nach der Plasmazellen von Blutlymphozyten bzw. adventitiellen Elementen abstammen sollen, in Frage gestellt.

Plasmazellen dürften vielmehr aus Retikulumzellen, und zwar aus den kleinen Retikulumzellen (MASSHOF 1954; STOLPMANN 1969) entstehen. Für diese Annahme gibt es sowohl morphologische als auch lokalisatorische Gründe. Histologisch lassen sich in der Milz in zeitlich dicht aufeinander folgenden Phasen fließende Übergänge zwischen Retikulumzellen und Plasmazellen beobachten, wie schon MASSHOFF und RIECKERT (1954) auch für die Lymphknoten festgestellt haben. Nach den engen räumlichen Beziehungen zu Retikulumzellen in der roten Pulpa sind von vornherein auch zellgenetische Zusammenhänge anzunehmen.

Im Lymphknoten finden sich Plasmazellen nie in der Rinde und ihren Knötchen, sondern nur in den Marksträngen und seltener in den im hilusnahen Parenchym entwickelten netzförmigen Lymphgängen, die dem Marksinus entsprechen.

RUSSEL'sche Körperchen sind in den Plasmazellen in den ersten 30 Tagen post partum nie zu beobachten. Das könnte dafür sprechen, daß sie erst mit zunehmendem Alter dieser Zellen in Erscheinung treten, und damit vielleicht den Autoren Recht geben, die das Auftreten von RUSSEL'schen Körperchen mit dem baldigen Zugrundegehen der Plasmazellen in Verbindung bringen (SCHRIDDE 1911 u.a.).

## 2.3.2 Mastzellen in Milz und Lymphknoten

### 2.3.2.1 Unbehandelte Mäuse

Wie eingangs schon bemerkt, wird nach überwiegender Ansicht zwischen Gewebs- und Blutmastzellen unterschieden, wobei nach WALLRAFF (1963) der wesentliche morphologische Unterschied darin bestehen soll, daß Gewebsmastzellen rundliche, die Blutmastzellen dagegen gelappte Kerne besitzen. Nach LENNERT (1961) stellen sich die Gewebsmastzellen je nach Lokalisation - sie sollen in Sinus und Pulpa von Lymphknoten gleichermaßen vorkommen - morphologisch in gewissem Maße unterschiedlich dar.

Die Mastzellen in den Sinus sollen meist ein abgerundetes Cytoplasma, in der Pulpa nach LENNERT oft lange Ausläufer aufweisen. Dagegen sollen die Blutmastzellen, die häufiger innerhalb der Sinus als in der Pulpa oder gar in den Follikeln gefunden werden, im allgemeinen einen Kern aus zwei, seltener aus drei rundlichen Segmenten besitzen. Des weiteren sollen nach LENNERT im Plasma dieses Mastzelltyps meist nur relativ wenige nicht selten zu homogenen metachromatischen Klumpen konfluierte metachromatische Granula vorkommen. Zytochemisch lassen sich Blut- und Gewebsmastzellen nach dem Verhalten in der Toluidinblau-ph-Reihe recht gut unterscheiden (PARWARESCH und LENNERT 1970).

Zur Zeit der Geburt treten Mastzellen sowohl in der Milz als auch im Lymphknoten bereits auf (SCHRIDDE 1911; HÖPKE 1933; MÖSCHLIN 1941; CAZAL 1955), genauere Zahlenangaben liegen jedoch nicht vor. Nach HEMPFFING und DESAGA (1938) sind Mastozyten im Lymphknoten immer recht zahlreich und sollen in der Kapsel regelmäßig gefunden werden. Am häufigsten sollen sie jedoch in den hilusnahen Teilen der Marksinus vorkommen. LENNERT (1961) betont, daß im ruhenden Lymphknoten keine Blutmastzellen nachweisbar sind, wogegen sie bei Lymphadenitiden und bei Lymphogranulomatose in geringer Zahl auftreten können.

Aus unseren Untersuchungen geht eindeutig hervor, daß im lymphatischen System (Milz und Lymphknoten) unbehandelte neugeborener Mäuse Mastzellen in nicht unbeträchtlicher Zahl nachzuweisen sind (siehe Abb. 1 und 2). Besonders signifikant sind die relativ hohen Werte in der ersten Lebenswoche (Höchstwert in der Milz am zweiten, im Lymphknoten am siebten Tag post partum), während in den folgenden Tagen bis zum Ende der Untersuchungszeit, also bis zum 30. Tag nach der Geburt, ein deutlicher Rückgang der Zahl der Mastzellen zu verzeichnen ist.

Nach diesen Befunden muß man die Mastozyten also zum physiologischen Zellbestand von Milz und Lymphknoten rechnen. Die Frage allerdings nach einer Erklärung für das bemerkenswerte postnatale Verhalten dieser Zellen läßt sich nicht mit Sicherheit beantworten, zumal über die physiologische Bedeutung dieser Zellen noch zu wenig bekannt ist. Die hohen Prozentzahlen in der ersten Lebenswoche lassen jedoch eine besondere physiologische Bedeutung prä- und unmittelbar postpartal vermuten.

In diesem Zusammenhang ist vielleicht der Hinweis von LÜLLMANN und KUSCHINSKY (1967) von Interesse, daß nämlich die permeabilitäts-steigernde Wirkung von Histamin notwendig sein kann, um den Stofftransport durch die placentaren Membranen zu gewährleisten. Die Bedeutung der Mastzellen für die Bildung der Grundsubstanz des Bindegewebes (STEMMLER 1921; ASBOE-HANSEN 1950) ist zwar zu beachten, aber andererseits nicht recht einzusehen, daß sich in der Zeit intensiven postpartalen Wachstums ihre Zahl so auffällig verringern sollte.

Die weitere Frage, ob es sich bei den nachweisbaren Mastzellen in Milz und Lymphknoten um Zellen des Blutes oder des Gewebes handelt, ist nicht immer klar zu entscheiden und daher auch nicht sicher zu beantworten. Größe und Form von Zelle und Kern sowie die Granulierung stellen sich sehr unterschiedlich dar. Meist ist der Zelleib von ovaler bis runder Form, läßt aber auch öfter langgestreckte Ausläufer erkennen. Die Granulierung ist von verschiedener Dichte, die Intensität der Färbbarkeit der Granula durch Methylgrün-Pyronin und Toluidinblau schwankt zum Teil erheblich. Häufig ist auch der Kern der Mastozyten nur schwach anfärbbar und wird bei ausgeprägter Granulierung so verdeckt, daß sich seine feineren Strukturen, die für eine Unterscheidung zwischen den beiden Mastzelltypen sehr wichtig sein sollen, nicht deutlich zu erkennen geben. Die Ursache dafür ist wohl im Alter der Zellen und im jeweiligen

Funktionszustand zu suchen, zumal bekanntlich die Granulierung mit dem Alter zunächst zunimmt, bei Wahrnehmung von physiologischen oder auch pathologischen Funktionen jedoch als Sekretionsfolge stark abnimmt.

Wenn allerdings der Kern analysierbar ist, scheint es sich bei Zugrundelegung nur der Kernstrukturen als Kriterien meist um Gewebsmastzellen zu handeln. Nur selten werden Mastzellen mit einem gelappten Kern beobachtet. Wahrscheinlich kommen sowohl im Lymphknoten als auch in der Milz beide Mastzelltypen vor. Danach dürfte der Befund von LENNERT, nachdem Blutmastzellen im ruhenden Lymphknoten nicht nachweisbar sind, nur mit Einschränkung zutreffen.

Bezüglich der Lokalisation bietet unsere Untersuchung keine Möglichkeit zur Unterscheidung von Blut- und Gewebsmastzellen. In der Milz finden sich beide Typen nur in der roten Pulpa und nie in MALPIGHI'schen Körperchen, während es im Lymphknoten zwei Lokalisationen gibt, einmal in dem Randsinus (die Mastzellen der Lymphknotenkapsel sind nicht berücksichtigt), die mindestens 80 % aller Mastzellen dieses Organs enthalten, und zum anderen in den Marksträngen und den hilusnahen Marksinus, in denen sie allerdings nicht so häufig wie im Randsinus vorkommen. In der Rinde der Lymphknoten sind Mastozyten nur ganz selten (in unserem Material nur zweimal), in Knötchen nie zu finden.

#### 2.3.2.2 Mäuse nach Vorbehandlung der Muttertiere

Über die Rolle von Mastzellen bei der Anaphylaxie gehen die Meinungen noch erheblich auseinander.

Nach mehreren experimentellen Arbeiten scheinen die Mastozyten für allergische Reaktionen wichtig zu sein. Symptome des anaphylaktischen Schocks sollen aus der Freisetzung von biologisch aktiven Substanzen, in beson-

derem Maße von Histamin, resultieren, ohne daß die Art und Weise bekannt ist, in der Mastzellen von den Antigen-Antikörper-Reaktionen betroffen werden (CARTER, HIGGIN-BOTHAM und DOUGHERTY 1957; RAAB 1965). Morphologisch soll die Freisetzung von biologisch aktiven Substanzen aus Mastzellen charakterisiert sein durch die Ausstoßung metachromatischer Granula in das umgebende Gewebe. Dieses Phänomen gibt es allerdings nicht nur bei allergischen Reaktionen, sondern kann auch durch zahlreiche chemische Substanzen - sogenannte "Histamin-Liberatoren" oder "Mastzell-Entleerer" wie z.B. die synthetische Liberator-Verbindung 48/80 - verursacht werden (RAAB 1965; BLOOM und HAEGERMARK 1965).

Andere Autoren (EINBINDER, WALZER und NELSON 1964) kommen nach experimentellen Untersuchungen zu dem Schluß, daß Veränderungen bezüglich Zahl, Morphologie oder Produkten von Mastzellen nicht in Zusammenhang zu stehen scheinen mit anaphylaktischen Phänomenen. Sie weisen vielmehr darauf hin, daß die Organe mit größeren Mengen von Mastzellen nicht zwangsläufig die einzigen sind, die stärkere durch die Anaphylaxie hervorgerufene pathologische Veränderungen aufweisen.

Nach unseren Befunden (siehe Abb. 1 und 2) ist die Zahl der Mastzellen in Milz und Lymphknoten der von behandelten Muttertieren abstammenden Mäuse schon z.Z. der Geburt deutlich geringer als bei den Kontrolltieren, dabei bleibt es auch zumindest bis zum 11. Tag post partum. In der Milz ist jedoch die interessante Parallele zu beobachten, daß wie bei der Kontrollgruppe auch bei den Tieren dieser Versuchsgruppe am 2. Tag nach der Geburt die höchste Mastzellzahl erreicht wird (5,5 bis 6,2 %) und danach kontinuierlich niedrigere Werte festzustellen sind. Im Lymphknoten ist ein derartiges Verhalten nicht so deutlich, die Mastzellwerte zeigen hier größere Schwankungen.

Die Vorbehandlung der Muttertiere mit Humanalbumin führt demnach also zu einer signifikanten Verminderung der Mastzellenzahl im lymphatischen System der Jungmäuse. Es fällt aber auf, daß zumindest in der Milz die anfänglich große Differenz gegenüber den Tieren der Kontrollgruppe einer zeitlichen Begrenzung unterworfen ist insofern, als sich die prozentualen Werte etwa vom 11. Tag post partum ab wieder sehr stark der Norm angleichen (siehe Tabelle 1). Dies gilt auch für den Lymphknoten, allerdings nicht so deutlich und erst etwa nach dem 18. postpartalen Tag (siehe Tabelle 2).

Offenbar scheint also die Verminderung der Mastzellzahlen tatsächlich auf die Fremdeiweißsensibilisierung zurückzuführen und nicht zufälliger Natur zu sein. Histamin, das als Vermittler in der Erzeugung der Überempfindlichkeit angesehen wird (CARTER, HIGGINBOTHAM und DOUGHERTY 1957; RAAB 1965), ist bekanntlich ein Hauptbestandteil der Mastzellgranula. Durch die Antigen-Antikörper-Reaktion soll es zu einer Degranulierung und damit zu einer Freisetzung von Histamin kommen, in dessen Gefolge die Mastozyten angeblich zugrunde gehen (CARTER, HIGGINBOTHAM und DOUGHERTY 1957). Mit Abnahme der Wirkung des Humanalbumins kommt es offenbar auch zu einer Normalisierung der Mastozytenwerte.

Akute Entzündungen, bei denen ebenfalls die Mastzellen an Zahl abnehmen (SMITH-WOOD 1949; BEGEMANN 1970), kommen für unsere Versuche sicher nicht in Betracht.

Nach BEGEMANN (1970) ist es denkbar, daß mit den Mastzellgranula aktive proteolytische Fermente in das umgebende Gewebe ausgestoßen werden und die Mastozyten danach zugrunde gehen. Diese Reaktion hält BEGEMANN allerdings auch nur im Rahmen akuter Entzündungszustände für möglich.

### 2.3.2.3 Unmittelbar nach der Geburt mit Humanalbumin behandelte Mäuse

Ein Vergleich mit den Ergebnissen der beiden anderen Untersuchungsgruppen macht deutlich, dass auch die unmittelbar postpartale Fremdeiweißsensibilisierung zu einer erheblichen Reduktion der Mastzellzahl im lymphatischen System führt. In der Milz dieser Tiere kommt es sogar zu einer noch stärkeren Abnahme der Mastozytenwerte als im entsprechenden Organ der von vorbehandelten Muttertieren abstammenden Mäuse. Dieses Resultat stimmt mit der Beobachtung von CARTER, HIGGINS OTHAM und DOUGHERTY (1957) überein, daß die größte Differenz in der Reaktion der Mastzellen bei sensibilisierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren innerhalb von 5 Minuten nach der Antigeninjektion sichtbar wird. Nach Beobachtungen in größeren Zeitintervallen nach Beginn der Alteration soll der Grad der Mastzellreaktion deutlich abgeschwächt sein. In unserem Versuch mit der Zufuhr von Humanalbumin unmittelbar nach der Geburt ist das Intervall bis zur Untersuchung erheblich kürzer als nach Vorbehandlung des trächtigen Muttertieres. Dadurch ließe sich die deutlichere Mastzellreaktion erklären.

Überraschend allerdings und von den Milzbefunden abweichend ist die Tatsache, daß die Mastzellzahlen in den Lymphknoten der mit Humanalbumin behandelten Neugeborenen höher liegen als in den Lymphknoten der Mäuse, deren Mütter Fremdeiweiß erhalten haben. Eine einleuchtende Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten der Mastozyten in Lymphknoten und Milz kann nicht gegeben werden.

## 2.4 Zusammenfassung

1. Milz und Lymphknoten neugeborener Mäuse wurden auf das physiologische Auftreten von Plasmazellen untersucht. Außerdem wurde geprüft, wie sich diese Zellen in den ersten vier Lebenswochen verhalten, wenn die Mutter-

tiere während des Überganges von der ersten zur zweiten Hälfte der Schwangerschaft oder die Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt einmalig eine Zufuhr von Fremdeiweiß (Humanalbumin) erhalten.

2. Der Vergleich zwischen normal aufwachsenden Mäusen und mit Humanalbumin vorbehandelten Tieren ergibt eine Beeinflussung der Entwicklung sowohl der Plasma- als auch der Mastzellen in Milz und Lymphknoten durch die Antigenstimulierung. Diese Reaktion ist deutlicher nach Zufuhr des Fremdeiweißes unmittelbar nach der Geburt als wenn es während der Schwangerschaft zugeführt wird.
3. Die Plasmazellen treten zeitlich früher und gehäuft nach der Stimulierung auf. In der Milz von unmittelbar postpartal behandelten Mäusen werden Plasmazellen erstmals am 11. Lebenstag, bei Tieren nach Vorbehandlung der Mütter dagegen erst im Alter von 15 Tagen beobachtet. Im Lymphknoten traten diese Zellen bei den Kontrolltieren erstmalig nach 28 Tagen, nach 23 Tagen bei Vorbehandlung der Muttertiere und nach 15 Tagen bei unmittelbar postpartal behandelten Tieren auf.
4. Die schon physiologisch in Milz und Lymphknoten vorkommenden Mastzellen nehmen nach der Fremdeiweißzufuhr zahlenmäßig stark ab. Auf das morphologische Erscheinungsbild der beiden Zellarten wirkt sich die antigene Behandlung scheinbar ebensowenig aus wie auf die Lokalisation in den verschiedenen Milz- bzw. Lymphknotenregionen. Plasmazellen finden sich in der Milz ausschließlich in der roten Pulpa, im Lymphknoten hauptsächlich in den Marksträngen. Die Mastzellen finden sich in der Milz ebenfalls nur in der roten Pulpa, im Lymphknoten dagegen vorwiegend im Randsinus, daneben auch in den Marksträngen und Marksinus. Dies gilt in gleicher Weise für normale wie für vorbehandelte Tiere.

5. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Hinblick auf cytogenetische Fragen besonders für die Plasmazellen und auf etwaige Effekte antigener Stimulierung erörtert.
6. Trotz der nicht möglichen statistischen Auswertung wurde zumindest ein Trend in der postnatalen Entwicklung von Plasma- und Mastzellen aufgezeigt.

### 3 TABELLEN:

Die Angabe der einzelnen Zellarten erfolgt in Prozent.  
Pro Altersstufe wurden jeweils 2 Tiere getötet und von diesen insgesamt je 3 Schnittpräparate von Milz und inguinalen Lymphknoten hergestellt.

#### I. Milz

##### a) unbehandelte Tiere

| Alter                        | 1 Tag |       |       |  | 2 Tage |       |       |  | 3 Tage |       |       |  |
|------------------------------|-------|-------|-------|--|--------|-------|-------|--|--------|-------|-------|--|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 363   | 351   | 388   |  | 429    | 417   | 302   |  | 423    | 306   | 405   |  |
| kleine Lymphozyten %         | 2,48  | -     | -     |  | 6,99   | 9,35  | 10,60 |  | 12,06  | 9,15  | 11,11 |  |
| große Lymphozyten %          | 20,66 | 7,69  | 9,28  |  | 13,99  | 25,18 | 20,53 |  | 17,73  | 12,42 | 16,30 |  |
| kleine Retikulum-Z. %        | 50,41 | 51,28 | 50,51 |  | 32,87  | 31,65 | 33,78 |  | 47,52  | 47,71 | 48,89 |  |
| große Retikulum-Z. %         | 19,01 | 37,61 | 21,65 |  | 16,08  | 19,43 | 13,24 |  | 15,60  | 13,73 | 15,55 |  |
| Mastzellen %                 | 7,44  | 3,42  | 11,34 |  | 18,88  | 14,39 | 15,89 |  | 7,09   | 9,15  | 8,15  |  |
| Plasmazellen %               | -     | -     | -     |  | -      | -     | -     |  | -      | -     | -     |  |
| Übergangszellen %            | -     | -     | -     |  | -      | -     | -     |  | -      | -     | -     |  |
| Endothelzellen %             | -     | -     | 7,22  |  | 11,19  | -     | 5,96  |  | -      | 7,84  | -     |  |

| Alter                        | 4 Tage |       |       |  | 5 Tage |       |       |  | 7 Tage |      |      |  |
|------------------------------|--------|-------|-------|--|--------|-------|-------|--|--------|------|------|--|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 306    | 432   | 324   |  | 414    | 307   | 403   |  | 424    | 490  | 490  |  |
| kleine Lymphozyten %         | 13,07  | 11,81 | 16,05 |  | 39,61  | 35,18 | 47,15 |  | 53,3   | 58,8 | 52,2 |  |
| große Lymphozyten %          | 17,65  | 20,83 | 22,22 |  | 7,49   | 12,38 | 10,17 |  | 8,9    | 7,3  | 7,8  |  |
| kleine Retikulum-Z. %        | 50,33  | 44,44 | 37,65 |  | 38,79  | 30,94 | 24,81 |  | 20,8   | 20,4 | 24,1 |  |
| große Retikulum-Z. %         | 14,38  | 15,97 | 16,67 |  | 10,25  | 12,05 | 10,42 |  | 10,4   | 9,4  | 9,8  |  |
| Mastzellen %                 | 4,57   | 6,95  | 4,94  |  | 3,86   | 6,52  | 4,72  |  | 3,3    | 4,1  | 3,7  |  |
| Plasmazellen %               | -      | -     | -     |  | -      | -     | -     |  | -      | -    | -    |  |
| Übergangszellen %            | -      | -     | -     |  | -      | -     | -     |  | -      | -    | -    |  |
| Endothelzellen %             | -      | -     | 2,47  |  | -      | 2,93  | 2,73  |  | 3,3    | -    | 2,4  |  |

| Alter                             | 11 Tage |      |      |  | 13 Tage |      |      |  | 15 Tage |       |       |  |
|-----------------------------------|---------|------|------|--|---------|------|------|--|---------|-------|-------|--|
| insgesamt ausge-<br>zählte Zellen | 474     | 480  | 542  |  | 400     | 300  | 300  |  | 600     | 300   | 600   |  |
| kleine Lymphocyten %              | 59,9    | 69,2 | 67,5 |  | 73,5    | 70,0 | 71,3 |  | 76,33   | 74,34 | 74,33 |  |
| große Lymphocyten %               | 5,9     | 7,9  | 9,6  |  | 7,0     | 8,3  | 8,0  |  | 5,33    | 3,67  | 6,67  |  |
| kleine Retikulum-Z. %             | 24,5    | 15,4 | 17,7 |  | 12,5    | 13,7 | 13,0 |  | 9,67    | 11,33 | 11,67 |  |
| große Retikulum-Z. %              | 8,9     | 7,1  | 4,8  |  | 4,5     | 4,0  | 4,3  |  | 5,34    | 6,0   | 4,0   |  |
| Mastzellen %                      | 0,8     | 0,4  | 0,4  |  | 0,5     | 1,7  | 1,0  |  | -       | 1,0   | 0,33  |  |
| Plasmazellen %                    | -       | -    | -    |  | -       | -    | -    |  | 0,33    | 0,33  | -     |  |
| Übergangszellen %                 | -       | -    | -    |  | -       | -    | -    |  | 0,67    | 0,34  | -     |  |
| Endothelzellen %                  | -       | -    | -    |  | 2,0     | 2,3  | 2,3  |  | 2,33    | 3,0   | 3,0   |  |

164

| Alter                             | 19 Tage |       |       |  | 23 Tage |       |      |  | 24 Tage |       |       |  |
|-----------------------------------|---------|-------|-------|--|---------|-------|------|--|---------|-------|-------|--|
| insgesamt ausge-<br>zählte Zellen | 600     | 300   | 373   |  | 600     | 400   | 400  |  | 300     | 320   | 400   |  |
| kleine Lymphocyten %              | 76,67   | 76,34 | 76,68 |  | 73,84   | 74,25 | 76,0 |  | 76,0    | 71,87 | 72,5  |  |
| große Lymphocyten %               | 5,83    | 5,0   | 5,90  |  | 5,50    | 5,25  | 5,75 |  | 7,33    | 8,13  | 7,25  |  |
| kleine Retikulum-Z. %             | 11,5    | 11,0  | 9,38  |  | 12,0    | 10,75 | 9,75 |  | 11,0    | 12,50 | 10,25 |  |
| große Retikulum-Z. %              | 5,5     | 4,33  | 5,36  |  | 5,0     | 5,25  | 4,5  |  | 4,67    | 5,0   | 5,5   |  |
| Mastzellen %                      | 0,17    | -     | -     |  | 0,17    | 0,25  | 0,5  |  | -       | -     | 0,25  |  |
| Plasmazellen %                    | -       | 0,33  | 0,27  |  | 0,33    | 0,5   | 0,25 |  | 0,33    | 0,63  | 0,25  |  |
| Übergangszellen %                 | 0,33    | 0,33  | 0,53  |  | 0,33    | 0,5   | 1,0  |  | 0,67    | -     | 1,0   |  |
| Endothelzellen %                  | -       | 2,67  | 1,88  |  | 2,83    | 3,25  | 2,25 |  | -       | 1,87  | 3,0   |  |

Blatt 3 zu  
I. Milz a)

| Alter               | 28 Tage                           |      |      |
|---------------------|-----------------------------------|------|------|
|                     | insgesamt ausge-<br>zählte Zellen | 400  | 400  |
| kleine Lymphozyten  | %                                 | 72,0 | 76,0 |
| große Lymphozyten   | %                                 | 6,75 | 7,5  |
| kleine Retikulum-Z. | %                                 | 10,5 | 8,75 |
| große Retikulum-Z.  | %                                 | 5,75 | 4,75 |
| Mastzellen          | %                                 | 0,5  | 0,25 |
| Plasmazellen        | %                                 | 0,25 | 0,5  |
| übergangsellen      | %                                 | 0,5  | 0,25 |
| Endothelzellen      | %                                 | 3,75 | 2,75 |

## b) Mütter während der Schwangerschaft behandelt

| Alter                        | 1 Tag |      |      |      | 2 Tage |      |      |       | 3 Tage |  |  |  |
|------------------------------|-------|------|------|------|--------|------|------|-------|--------|--|--|--|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 564   | 466  | 400  | 400  | 420    | 434  | 400  | 480   | 434    |  |  |  |
| kleine Lymphozyten %         | 5,9   | 11,6 | 4,5  | 20,5 | 24,3   | 31,8 | 33,5 | 33,75 | 35,02  |  |  |  |
| große Lymphozyten %          | 7,9   | 10,8 | 5,0  | 10,5 | 10,0   | 14,4 | 7,0  | 10,0  | 9,68   |  |  |  |
| kleine Retikulum-Z. %        | 45,2  | 46,6 | 44,0 | 41,0 | 37,6   | 30,4 | 35,0 | 35,0  | 35,02  |  |  |  |
| große Retikulum-Z. %         | 36,2  | 27,5 | 36,5 | 22,0 | 19,5   | 17,9 | 18,5 | 14,17 | 14,75  |  |  |  |
| Mastzellen %                 | 4,8   | 3,5  | 5,0  | 6,0  | 6,2    | 5,5  | 6,0  | 4,58  | 5,53   |  |  |  |
| Plasmazellen %               | -     | -    | -    | -    | -      | -    | -    | -     | -      |  |  |  |
| Übergangszellen %            | -     | -    | -    | -    | -      | -    | -    | -     | -      |  |  |  |
| Endothelzellen %             | -     | -    | 5,0  | -    | 2,4    | -    | -    | 2,5   | -      |  |  |  |

| Alter                        | 4 Tage |       |       |       | 5 Tage |       |      |       | 7 Tage |  |  |  |
|------------------------------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|------|-------|--------|--|--|--|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 470    | 530   | 520   | 300   | 600    | 300   | 600  | 300   | 600    |  |  |  |
| kleine Lymphozyten %         | 46,38  | 48,30 | 48,85 | 47,67 | 51,67  | 50,35 | 51,0 | 57,67 | 50,67  |  |  |  |
| große Lymphozyten %          | 11,49  | 8,30  | 8,46  | 9,67  | 10,67  | 9,35  | 8,0  | 7,67  | 7,67   |  |  |  |
| kleine Retikulum-Z. %        | 30,64  | 30,19 | 30,39 | 31,35 | 26,0   | 26,67 | 27,0 | 26,0  | 26,66  |  |  |  |
| große Retikulum-Z. %         | 9,36   | 8,68  | 10,38 | 10,35 | 10,33  | 10,33 | 9,67 | 8,33  | 8,67   |  |  |  |
| Mastzellen %                 | 2,12   | 2,26  | 1,92  | 1,0   | 1,33   | 1,34  | 0,67 | 0,33  | 1,0    |  |  |  |
| Plasmazellen %               | -      | -     | -     | -     | -      | -     | -    | -     | -      |  |  |  |
| Übergangszellen %            | -      | -     | -     | -     | -      | -     | -    | -     | -      |  |  |  |
| Endothelzellen %             | -      | 2,27  | -     | -     | -      | 2,0   | 3,66 | -     | 5,33   |  |  |  |

Blatt 2 zu  
I. Milz b)

| Alter               | 11 Tage                           |       |       |       |  |  | 15 Tage |       |       |  |  |  | 19 Tage |       |       |  |  |  |
|---------------------|-----------------------------------|-------|-------|-------|--|--|---------|-------|-------|--|--|--|---------|-------|-------|--|--|--|
|                     | insgesamt ausge-<br>zählte Zellen | 350   | 370   | 350   |  |  | 370     | 400   | 800   |  |  |  | 400     | 370   | 400   |  |  |  |
| kleine Lymphocyten  | %                                 | 62,86 | 63,78 | 60,0  |  |  | 62,97   | 63,25 | 64,88 |  |  |  | 71,25   | 69,76 | 72,0  |  |  |  |
| große Lymphocyten   | %                                 | 7,43  | 8,65  | 6,86  |  |  | 7,03    | 7,25  | 6,50  |  |  |  | 6,50    | 5,94  | 6,0   |  |  |  |
| kleine Retikulum-Z. | %                                 | 20,57 | 18,38 | 21,14 |  |  | 18,92   | 18,75 | 18,13 |  |  |  | 14,75   | 15,12 | 14,25 |  |  |  |
| große Retikulum-Z.  | %                                 | 6,57  | 7,57  | 9,43  |  |  | 7,03    | 6,50  | 6,87  |  |  |  | 5,0     | 5,13  | 5,25  |  |  |  |
| Mastzellen          | %                                 | 0,29  | -     | -     |  |  | -       | 0,25  | 0,13  |  |  |  | 0,25    | 0,27  | -     |  |  |  |
| Plasmazellen        | %                                 | -     | -     | -     |  |  | -       | -     | 0,12  |  |  |  | 0,50    | 0,54  | 0,50  |  |  |  |
| übergangszellen     | %                                 | 0,57  | 0,27  | 0,29  |  |  | 0,54    | 0,25  | 0,37  |  |  |  | 0,75    | 0,54  | 0,50  |  |  |  |
| Endothelzellen      | %                                 | 1,71  | 1,35  | 2,28  |  |  | 3,51    | 3,75  | 3,0   |  |  |  | 1,0     | 2,70  | 1,50  |  |  |  |

| Alter               | 23 Tage                           |       |      |       |  |  | 27 Tage |       |       |  |  |  | 30 Tage |       |      |  |  |  |
|---------------------|-----------------------------------|-------|------|-------|--|--|---------|-------|-------|--|--|--|---------|-------|------|--|--|--|
|                     | insgesamt ausge-<br>zählte Zellen | 600   | 400  | 400   |  |  | 350     | 400   | 800   |  |  |  | 300     | 600   | 600  |  |  |  |
| kleine Lymphocyten  | %                                 | 73,0  | 72,0 | 71,25 |  |  | 73,43   | 72,25 | 73,25 |  |  |  | 74,33   | 73,83 | 76,0 |  |  |  |
| große Lymphocyten   | %                                 | 4,67  | 5,25 | 4,75  |  |  | 3,43    | 3,50  | 3,25  |  |  |  | 5,0     | 6,67  | 6,33 |  |  |  |
| kleine Retikulum-Z. | %                                 | 15,33 | 14,0 | 12,75 |  |  | 11,43   | 11,75 | 11,25 |  |  |  | 10,67   | 11,33 | 9,0  |  |  |  |
| große Retikulum-Z.  | %                                 | 4,84  | 5,25 | 5,5   |  |  | 4,57    | 4,75  | 5,0   |  |  |  | 6,67    | 5,67  | 4,33 |  |  |  |
| Mastzellen          | %                                 | 0,5   | -    | 0,25  |  |  | -       | 0,25  | -     |  |  |  | -       | 0,17  | 0,67 |  |  |  |
| Plasmazellen        | %                                 | 0,83  | 0,75 | 1,0   |  |  | 1,14    | 0,5   | 0,75  |  |  |  | 0,67    | 0,50  | 1,0  |  |  |  |
| übergangszellen     | %                                 | 0,83  | 1,0  | 0,75  |  |  | 0,86    | 0,75  | 1,0   |  |  |  | 1,0     | 0,66  | 1,0  |  |  |  |
| Endothelzellen      | %                                 | 2,0   | 1,75 | 3,75  |  |  | 5,14    | 6,25  | 5,25  |  |  |  | 1,66    | 1,17  | 1,67 |  |  |  |

I. Milz

c) Jungtiere behandelt

| Alter               | 3 Tage                            |       |       |       |       | 4 Tage |       |      |       |       | 5 Tage |     |     |  |  |
|---------------------|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|------|-------|-------|--------|-----|-----|--|--|
|                     | insgesamt ausge-<br>zählte Zellen | 300   | 600   | 300   | 600   | 300    | 600   | 300  | 300   | 600   | 300    | 300 | 310 |  |  |
| kleine Lymphocyten  | %                                 | 45,67 | 42,33 | 38,33 | 42,0  | 41,67  | 47,0  | 55,0 | 54,67 | 55,81 |        |     |     |  |  |
| große Lymphocyten   | %                                 | 8,67  | 8,33  | 9,0   | 14,67 | 14,0   | 12,0  | 7,0  | 8,0   | 8,71  |        |     |     |  |  |
| kleine Retikulum-Z. | %                                 | 29,33 | 30,34 | 30,0  | 30,0  | 27,0   | 27,33 | 23,0 | 24,33 | 19,68 |        |     |     |  |  |
| große Retikulum-Z.  | %                                 | 13,33 | 16,33 | 13,67 | 10,33 | 15,33  | 11,67 | 7,67 | 8,67  | 7,74  |        |     |     |  |  |
| Mastzellen          | %                                 | 0,67  | 1,0   | 2,33  | 0,33  | 0,33   | -     | 0,66 | 0,33  | 1,29  |        |     |     |  |  |
| Plasmazellen        | %                                 | -     | -     | -     | -     | -      | -     | -    | -     | -     |        |     |     |  |  |
| Übergangszellen     | %                                 | -     | -     | -     | -     | -      | -     | -    | -     | -     |        |     |     |  |  |
| Endothelzellen      | %                                 | 2,33  | 1,67  | 6,67  | 2,67  | 1,67   | 2,0   | 6,67 | 4,0   | 6,77  |        |     |     |  |  |

-53-

| Alter               | 10 Tage                           |       |       |       |       | 11 Tage |       |       |      |       | 15 Tage |  |  |  |  |
|---------------------|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|------|-------|---------|--|--|--|--|
|                     | insgesamt ausge-<br>zählte Zellen | 600   | 325   | 330   | 335   | 600     | 320   | 340   | 400  | 325   |         |  |  |  |  |
| kleine Lymphocyten  | %                                 | 68,0  | 61,54 | 60,91 | 71,64 | 68,33   | 64,38 | 60,0  | 63,0 | 63,08 |         |  |  |  |  |
| große Lymphocyten   | %                                 | 6,0   | 7,08  | 8,18  | 5,07  | 3,0     | 6,56  | 10,59 | 9,75 | 11,69 |         |  |  |  |  |
| kleine Retikulum-Z. | %                                 | 14,67 | 16,92 | 18,49 | 15,82 | 20,33   | 20,94 | 20,29 | 19,0 | 18,46 |         |  |  |  |  |
| große Retikulum-Z.  | %                                 | 7,66  | 6,46  | 6,97  | 6,27  | 5,0     | 5,62  | 4,71  | 4,5  | 4,0   |         |  |  |  |  |
| Mastzellen          | %                                 | 1,0   | 0,62  | 2,12  | 0,30  | 0,34    | -     | 0,29  | 0,25 | 0,31  |         |  |  |  |  |
| Plasmazellen        | %                                 | -     | -     | -     | 0,60  | -       | -     | 0,29  | 0,5  | 0,31  |         |  |  |  |  |
| Übergangszellen     | %                                 | -     | -     | -     | 0,30  | 0,33    | 0,31  | 0,89  | 1,0  | 0,31  |         |  |  |  |  |
| Endothelzellen      | %                                 | 2,67  | 7,38  | 3,33  | -     | 2,67    | 2,19  | 2,94  | 2,0  | 1,84  |         |  |  |  |  |

Blatt 2 zu  
1. Milz c)

| Alter               | 19 Tage                           |       |       |       |  |       | 23 Tage |       |     | 27 Tage |       |      |
|---------------------|-----------------------------------|-------|-------|-------|--|-------|---------|-------|-----|---------|-------|------|
|                     | insgesamt ausge-<br>zählte Zellen | 310   | 310   | 310   |  | 400   | 400     | 400   | 400 | 385     | 400   | 400  |
| kleine Lymphozyten  | %                                 | 65,81 | 68,39 | 67,74 |  | 76,25 | 74,75   | 73,75 |     | 79,74   | 77,50 | 79,0 |
| große Lymphozyten   | %                                 | 8,07  | 6,77  | 6,45  |  | 5,5   | 3,75    | 4,75  |     | 5,71    | 5,25  | 6,25 |
| kleine Retikulum-Z. | %                                 | 17,42 | 18,07 | 18,71 |  | 10,0  | 11,75   | 11,0  |     | 10,91   | 11,25 | 12,0 |
| große Retikulum-Z.  | %                                 | 5,81  | 4,19  | 3,87  |  | 5,0   | 5,75    | 6,25  |     | 2,08    | 3,75  | 2,0  |
| Mastzellen          | %                                 | -     | -     | 0,32  |  | -     | 0,25    | 0,5   |     | -       | 0,25  | -    |
| Plasmazellen        | %                                 | 0,64  | 0,32  | -     |  | 0,5   | 0,25    | -     |     | 0,52    | 0,25  | 0,25 |
| Übergangszellen     | %                                 | 0,32  | 0,32  | 0,65  |  | 0,75  | 0,5     | 1,0   |     | 1,04    | 0,5   | 0,5  |
| Endothelzellen      | %                                 | 1,93  | 1,94  | 2,26  |  | 2,0   | 1,0     | 2,75  |     | -       | 1,25  | -    |

Alter

30 Tage

|                                   |     |       |      |      |
|-----------------------------------|-----|-------|------|------|
| insgesamt ausge-<br>zählte Zellen | 400 | 400   | 400  |      |
| kleine Lymphozyten                | %   | 77,0  | 81,0 | 80,0 |
| große Lymphozyten                 | %   | 5,5   | 5,75 | 4,75 |
| kleine Retikulum-Z.               | %   | 11,25 | 9,0  | 11,0 |
| große Retikulum-Z.                | %   | 4,0   | 2,5  | 2,5  |
| Mastzellen                        | %   | -     | 0,25 | -    |
| Plasmazellen                      | %   | 0,75  | 1,0  | 0,25 |
| übergangszellen                   | %   | 0,25  | 0,5  | 0,75 |
| Endothelzellen                    | %   | 1,25  | -    | 0,75 |

# II. Lymphknoten

## a) unbehandelte Mäuse:

| Alter                        | 3 Tage |       |       | 5 Tage |       |       | 7 Tage |       |       |       |
|------------------------------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 390    | 344   | 384   |        | 408   | 358   | 380    | 324   | 390   | 360   |
| Kleine Lymphocyten           | %      | -     | -     |        | 6,37  | 8,38  | 5,27   | 47,22 | 46,92 | 48,33 |
| Große Lymphocyten            | %      | 36,93 | 37,21 |        | 34,80 | 34,64 | 27,89  | 10,18 | 12,31 | 11,67 |
| Kleine Retikulum-Z.          | %      | 31,28 | 35,47 |        | 29,41 | 32,96 | 44,21  | 14,82 | 14,62 | 10,0  |
| Große Retikulum-Z.           | %      | 16,92 | 17,44 |        | 15,20 | 15,64 | 9,48   | 7,41  | 8,46  | 7,50  |
| Mastzellen                   | %      | 0,51  | 0,58  |        | 0,49  | 0,56  | 0,26   | 0,93  | 1,54  | 3,33  |
| Plasmazellen                 | %      | -     | -     |        | -     | -     | -      | -     | -     | -     |
| Übergangszellen              | %      | -     | -     |        | -     | -     | -      | -     | -     | -     |
| Endothelzellen               | %      | 14,36 | 9,30  | 9,90   | 13,73 | 7,82  | 12,89  | 19,44 | 16,15 | 19,17 |

551

| Alter                        | 11 Tage |       |       | 13 Tage |       |       | 15 Tage |  |       |       |       |
|------------------------------|---------|-------|-------|---------|-------|-------|---------|--|-------|-------|-------|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 372     | 326   | 331   |         | 460   | 390   | 400     |  | 500   | 300   | 300   |
| kleine Lymphocyten           | 51,61   | 61,35 | 51,81 |         | 56,96 | 61,54 | 60,50   |  | 66,33 | 64,67 | 63,67 |
| große Lymphocyten            | 8,87    | 6,75  | 11,18 |         | 8,35  | 9,23  | 9,0     |  | 9,0   | 8,33  | 6,67  |
| kleine Retikulum-Z.          | 20,16   | 9,81  | 10,57 |         | 6,69  | 10,0  | 9,25    |  | 11,33 | 11,33 | 11,0  |
| große Retikulum-Z.           | 7,26    | 4,91  | 4,53  |         | 5,22  | 6,15  | 5,75    |  | 5,34  | 4,67  | 6,66  |
| Mastzellen                   | 0,81    | 1,23  | 0,91  |         | 0,87  | -     | 1,0     |  | 1,0   | 0,67  | 0,53  |
| Plasmazellen                 | -       | -     | -     |         | -     | -     | -       |  | -     | -     | -     |
| Übergangszellen              | -       | -     | -     |         | -     | -     | -       |  | -     | -     | -     |
| Endothelzellen               | 11,29   | 15,95 | 13,60 |         | 21,74 | 23,08 | 14,5    |  | 7,0   | 10,33 | 11,67 |

Blatt 2 zu  
II. Lymphknoten a)

| Alter               | 18 Tage                           |       |       |       |     |       | 24 Tage |       |     |       | 28 Tage |     |       |     |
|---------------------|-----------------------------------|-------|-------|-------|-----|-------|---------|-------|-----|-------|---------|-----|-------|-----|
|                     | insgesamt ausge-<br>zählte Zellen | 300   | 300   | 300   | 300 | 300   | 580     | 300   | 300 | 300   | 300     | 300 | 300   | 300 |
| kleine Lymphozyten  | %                                 | 71,67 | 70,33 | 69,0  |     | 72,33 | 73,79   | 68,67 |     | 75,67 | 74,0    |     | 71,10 |     |
| große Lymphozyten   | %                                 | 9,67  | 7,67  | 4,33  |     | 6,0   | 3,45    | 4,67  |     | 2,0   | 2,67    |     | 2,60  |     |
| kleine Retikulum-Z. | %                                 | 9,33  | 9,0   | 13,33 |     | 11,0  | 10,54   | 9,33  |     | 8,33  | 8,67    |     | 9,12  |     |
| große Retikulum-Z.  | %                                 | 5,0   | 4,33  | 3,34  |     | 4,33  | 4,14    | 5,33  |     | 2,67  | 4,0     |     | 4,55  |     |
| Nastzellen          | %                                 | 0,33  | 0,67  | 0,67  |     | 1,0   | -       | 0,33  |     | 1,0   | 0,67    |     | 0,95  |     |
| Plasmazellen        | %                                 | -     | -     | -     |     | -     | -       | -     |     | 0,33  | 0,33    |     | -     |     |
| übergangszellen     | %                                 | -     | -     | -     |     | 0,67  | -       | 0,33  |     | 0,33  | 0,55    |     | 0,32  |     |
| Endothelzellen      | %                                 | 4,0   | 8,0   | 9,33  |     | 3,67  | 8,28    | 11,34 |     | 9,67  | 9,33    |     | 11,04 |     |

# II. Lymphknoten

## b) Mütter mit Humanalalbumin vorbehandelt

| Alter                        | 3 Tage |       |       | 4 Tage |       |       | 5 Tage |       |       |
|------------------------------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 376    | 430   | 396   | 370    | 444   | 410   | 300    | 388   | 412   |
| kleine Lymphozyten           | %      | -     | -     | 1,52   | -     | 3,41  | 6,32   | 6,19  | 5,34  |
| Große Lymphozyten            | %      | 26,59 | 27,91 | 37,88  | 28,65 | 29,73 | 40,49  | 20,62 | 20,87 |
| kleine Retikulum-Z.          | %      | 40,43 | 34,88 | 36,87  | 38,92 | 31,98 | 30,24  | 40,72 | 38,84 |
| Große Retikulum-Z.           | %      | 14,36 | 17,67 | 13,13  | 14,35 | 15,77 | 11,22  | 9,79  | 11,65 |
| Mastzellen                   | %      | -     | -     | 0,50   | 0,54  | -     | -      | 0,52  | 0,97  |
| Plasmazellen                 | %      | -     | -     | -      | -     | -     | -      | -     | -     |
| Übergangszellen              | %      | -     | -     | -      | -     | -     | -      | -     | -     |
| Endothelzellen               | %      | 18,62 | 19,54 | 10,10  | 28,54 | 19,82 | 14,64  | 26,71 | 22,16 |
|                              |        |       |       |        |       |       |        | 22,16 | 22,33 |

| Alter                        | 7 Tage |       |       | 11 Tage |       |       | 13 Tage |       |       |
|------------------------------|--------|-------|-------|---------|-------|-------|---------|-------|-------|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 400    | 300   | 400   | 300     | 300   | 300   | 500     | 400   | 300   |
| kleine Lymphozyten           | %      | 53,75 | 53,0  | 55,25   | 68,0  | 63,33 | 68,67   | 65,80 | 67,25 |
| Große Lymphozyten            | %      | 8,75  | 7,33  | 8,0     | 3,0   | 2,33  | 4,0     | 3,40  | 3,25  |
| kleine Retikulum-Z.          | %      | 15,5  | 16,67 | 16,25   | 13,33 | 15,67 | 10,0    | 12,60 | 14,0  |
| Große Retikulum-Z.           | %      | 5,25  | 4,67  | 6,0     | 3,67  | 5,34  | 3,33    | 3,60  | 3,25  |
| Mastzellen                   | %      | 0,5   | 0,67  | 0,75    | 0,33  | 0,33  | -       | -     | 0,25  |
| Plasmazellen                 | %      | -     | -     | -       | -     | -     | -       | -     | -     |
| Übergangszellen              | %      | -     | -     | -       | -     | -     | -       | -     | -     |
| Endothelzellen               | %      | 16,25 | 17,66 | 13,75   | 11,67 | 13,0  | 14,0    | 14,60 | 12,0  |
|                              |        |       |       |         |       |       |         |       | 10,0  |

Blatt 2 zu  
II. Lymphknoten b)

| Alter                        | 15 Tage |       |       |  |  | 19 Tage |       |       |  |  | 23 Tage |       |       |  |  |
|------------------------------|---------|-------|-------|--|--|---------|-------|-------|--|--|---------|-------|-------|--|--|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 160     | 300   | 600   |  |  | 500     | 300   | 300   |  |  | 800     | 400   | 300   |  |  |
| kleine Lymphocyten           | 69,64   | 70,0  | 68,33 |  |  | 61,60   | 68,67 | 66,0  |  |  | 70,25   | 71,0  | 69,33 |  |  |
| große Lymphocyten            | 2,50    | 3,67  | 3,83  |  |  | 8,0     | 3,33  | 2,33  |  |  | 4,13    | 5,0   | 2,67  |  |  |
| kleine Retikulum-Z.          | 15,0    | 13,35 | 14,17 |  |  | 14,80   | 12,0  | 17,33 |  |  | 12,62   | 13,75 | 14,0  |  |  |
| große Retikulum-Z.           | 3,93    | 4,33  | 3,5   |  |  | 4,40    | 5,0   | 4,34  |  |  | 3,50    | 3,0   | 3,67  |  |  |
| Plasmazellen                 | -       | -     | 0,33  |  |  | 0,60    | 0,67  | 0,33  |  |  | 0,38    | 0,5   | 0,33  |  |  |
| Endothelzellen               | 0,36    | -     | 0,34  |  |  | 0,20    | 0,33  | -     |  |  | 0,25    | 0,25  | -     |  |  |
|                              | 8,75    | 8,67  | 9,50  |  |  | 11,20   | 10,0  | 9,67  |  |  | 8,37    | 6,0   | 8,67  |  |  |

| Alter                        | 27 Tage |       |       |  |  | 30 Tage |       |       |  |  |
|------------------------------|---------|-------|-------|--|--|---------|-------|-------|--|--|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 600     | 600   | 300   |  |  | 400     | 350   | 300   |  |  |
| kleine Lymphocyten           | 75,67   | 74,34 | 70,0  |  |  | 75,50   | 76,86 | 75,33 |  |  |
| große Lymphocyten            | 3,33    | 3,0   | 4,0   |  |  | 3,50    | 5,43  | 3,0   |  |  |
| kleine Retikulum-Z.          | 11,33   | 11,33 | 11,67 |  |  | 10,25   | 7,71  | 10,0  |  |  |
| große Retikulum-Z.           | 3,0     | 3,0   | 3,67  |  |  | 4,0     | 2,57  | 3,67  |  |  |
| Plasmazellen                 | 0,33    | 0,33  | 0,33  |  |  | 0,5     | 0,22  | 1,0   |  |  |
| Endothelzellen               | 0,33    | -     | 0,13  |  |  | -       | -     | 0,33  |  |  |
|                              | 0,33    | 0,33  | 0,67  |  |  | 0,5     | 0,28  | 0,33  |  |  |
|                              | 6,0     | 7,67  | 9,33  |  |  | 7,25    | 6,56  | 6,54  |  |  |

# II. Lymphknoten

## c) Jungtier mit Humalbumin behandelt

| Alter                        | 4 Tage |       |       |  | 6 Tage |       |       |  | 7 Tage |       |       |
|------------------------------|--------|-------|-------|--|--------|-------|-------|--|--------|-------|-------|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 410    | 392   | 440   |  | 430    | 458   | 530   |  | 400    | 400   | 300   |
| kleine Lymphozyten           | 8,78   | 9,18  | 7,73  |  | 15,81  | 16,16 | 15,10 |  | 50,75  | 51,2  | 52,0  |
| große Lymphozyten            | 33,17  | 30,61 | 33,64 |  | 41,86  | 47,16 | 36,60 |  | 9,75   | 10,0  | 9,0   |
| kleine Retikulum-Z.          | 37,08  | 33,16 | 34,09 |  | 27,91  | 20,09 | 26,79 |  | 11,50  | 10,75 | 11,67 |
| große Retikulum-Z.           | 10,24  | 12,25 | 12,27 |  | 6,51   | 8,30  | 9,81  |  | 6,25   | 6,75  | 7,33  |
| Mastzellen                   | 0,49   | -     | 0,45  |  | 1,40   | 0,43  | 0,38  |  | 1,25   | 1,0   | 0,67  |
| Plasmazellen                 | -      | -     | -     |  | -      | -     | -     |  | -      | -     | -     |
| übergangszellen              | -      | -     | -     |  | -      | -     | -     |  | -      | -     | -     |
| Endothelzellen               | 10,24  | 14,80 | 11,82 |  | 6,51   | 7,86  | 11,32 |  | 20,50  | 20,0  | 19,33 |

| Alter                        | 11 Tage |      |       |       | 13 Tage |       |       |       | 15 Tage |       |     |  |
|------------------------------|---------|------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|---------|-------|-----|--|
| insgesamt ausgezählte Zellen | 400     | 380  | 420   |       | 325     | 318   | 300   |       | 310     | 310   | 310 |  |
| kleine Lymphozyten           | %       | 61,5 | 60,0  | 60,95 | 64,31   | 58,81 | 66,0  | 61,61 | 63,87   | 68,07 |     |  |
| große Lymphozyten            | %       | 7,0  | 6,31  | 3,81  | 5,54    | 10,06 | 8,67  | 4,84  | 4,52    | 2,90  |     |  |
| kleine Retikulum-Z.          | %       | 9,5  | 11,58 | 12,86 | 13,84   | 16,98 | 16,33 | 16,45 | 13,55   | 16,77 |     |  |
| große Retikulum-Z.           | %       | 6,5  | 4,74  | 5,24  | 3,69    | 5,66  | 5,0   | 4,19  | 3,23    | 4,52  |     |  |
| Mastzellen                   | %       | 1,0  | -     | 0,47  | -       | 0,32  | -     | -     | 0,64    | 0,32  |     |  |
| Plasmazellen                 | %       | -    | -     | -     | -       | -     | -     | -     | 0,32    | -     |     |  |
| übergangszellen              | %       | -    | -     | -     | 0,31    | -     | -     | 0,65  | -       | 0,32  |     |  |
| Endothelzellen               | %       | 14,5 | 17,37 | 16,67 | 12,31   | 8,17  | 4,0   | 12,26 | 13,87   | 7,10  |     |  |

Blatt 2 zu  
II. Lymphknoten c)

| Alter               | 19 Tage                      |       |      |       |  | 23 Tage |       |       |  |  | 27 Tage |       |       |
|---------------------|------------------------------|-------|------|-------|--|---------|-------|-------|--|--|---------|-------|-------|
|                     | insgesamt ausgezählte Zellen | 580   | 300  | 300   |  | 500     | 300   | 300   |  |  | 380     | 320   | 300   |
| kleine Lymphozyten  | %                            | 71,38 | 71,0 | 62,67 |  | 70,0    | 72,25 | 70,33 |  |  | 77,90   | 74,37 | 72,67 |
| große Lymphozyten   | %                            | 6,20  | 7,0  | 5,0   |  | 3,67    | 4,67  | 5,0   |  |  | 3,42    | 4,06  | 3,25  |
| kleine Retikulum-Z. | %                            | 9,66  | 9,67 | 12,33 |  | 11,66   | 9,33  | 11,0  |  |  | 8,69    | 12,19 | 11,53 |
| große Retikulum-Z.  | %                            | 3,45  | 3,33 | 4,0   |  | 5,0     | 2,34  | 3,67  |  |  | 1,84    | 3,44  | 3,54  |
| Mastzellen          | %                            | 0,34  | 0,67 | 0,33  |  | 1,0     | 0,67  | 1,0   |  |  | 0,26    | -     | 0,33  |
| Plasmazellen        | %                            | 0,34  | -    | -     |  | 0,33    | 0,33  | -     |  |  | 0,79    | 0,31  | -     |
| Übergangszellen     | %                            | 0,34  | -    | 0,33  |  | 0,67    | 0,33  | 0,67  |  |  | 0,26    | 0,74  | 0,67  |
| Endothelzellen      | %                            | 7,52  | 8,33 | 8,34  |  | 7,66    | 0,0   | 8,33  |  |  | 6,84    | 4,69  | 8,53  |

-9-

| Alter               | 30 Tage                      |       |       |
|---------------------|------------------------------|-------|-------|
|                     | insgesamt ausgezählte Zellen | 300   | 310   |
| kleine Lymphozyten  | %                            | 77,67 | 73,0  |
| große Lymphozyten   | %                            | 2,0   | 3,67  |
| kleine Retikulum-Z. | %                            | 6,67  | 10,33 |
| große Retikulum-Z.  | %                            | 2,33  | 4,0   |
| Mastzellen          | %                            | 0,33  | 0,33  |
| Plasmazellen        | %                            | -     | 0,33  |
| Übergangszellen     | %                            | 0,33  | 0,34  |
| Endothelzellen      | %                            | 10,67 | 8,0   |

#### 4 Literatur

- ASCHOFF, L.: Über die lymphatischen Organe. Anat. Anz. 86 (1938), 432.
- BACHMANN, R.: Die Nebenniere. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/5, hrsg. von v. MÖLLENDORFF, W., W. BARGMANN. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1954.
- BEGEMANN, H.: Klinische Hämatologie. Thieme, Stuttgart 1970.
- BEICKERT, A.: Diaplacentare Übertragung von Autoantikörpern. Klin. Wschr. 39 (1961), 251.
- BERNHARD, W., R. LEPLUS: Fine structure of normal and malignant human lymph node. Pergamon Press, Oxford-Gauthier-Villars, Paris-Mac Millan, New York 1964.
- BLOOM, G. D., Ö. HAEGERMARK: A study on morphological changes and histamin release induced by compound 48/80 in rat peritoneal mast cells. Exp. Cell Res. 40 (1965), 637.
- CARTER, P. B., R. D. HIGGINBOTHAM, T. F. DOUGHERTY: Local response of tissue mast cells to antigen in sensitized mice. J. Immun. 79 (3.) (1957), 259.
- CSABA, G., J. TÖRÖ, C. HORVÁTH: Vergleichende Untersuchungen über die Mastzellenbildung bei Ratte und Kaninchen. Z. Mikr. Anat. Forsch. 72 (1965), 214.
- DANCIS, J., J. LIND, M. ORATZ, J. SMOLENS, P. VARA: Placental transfer of proteins in human gestation. Amer. J. Obstet. Gynec. 82 (1961), 167.
- EHRICH, W. E.: Die Entzündung. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VII/1, hrsg. von BÜCHNER, F., E. LETTERER, F. ROULET. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956.

- EINBINDER, J. M., R. A. WALZER, C. T. NELSON: The role of the mast cell in anaphylaxis in the mouse. *J. Immun.* 93 (1964), 165.
- FRANKE, H.: Funktionen der Blutzellen und ihre Funktionsstörungen. In: *Handbuch der gesamten Hämatologie*, Bd. I/1, hrsg. von HEILMEYER, L., A. HITTMAYER. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1957.
- FRESEN, O.: Orthologie und Pathologie der heterotopen Hämoese. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* 40 (1960), 139 und 156.
- GELFAND, M. M., G. J. STREAN, V. PAVILANIS, J. STERNBERG: Studies in placental permeability. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 79 (1960), 117.
- GERHARTZ, H.: Die Blutzellen. In: *Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik*, hrsg. von SEIFERT, O., F. MÜLLER, H. Frh. v. KRESS. Bergmann, München 1966.
- GLOOR, F.: Die doppelseitige chronische nicht obstruktive interstitielle Nephritis. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* 41 (1961), 90 und 108.
- GÖSSNER, W.: Beitrag zur Cytochemie der Plasma- und Plasmocytomzellen. *Zbl. Path.* 85 (1949), 434.
- GOTH, J.: Das Verhalten von Histiocyten und Mastzellen bei der Naphthol-AS-D-Chloracetat-Esterase-Reaktion. *Beitr. path. Anat. allg. Path.* 136 (1967/68), 443.
- HAMPERL, H.: *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie*, 27. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966.
- HANNA, M. G., D. C. SWARTZENDRUBER, C. C. CONGDON: Morphologic and autoradiographic studies of spleen white pulp germinal centers after antigen injection. In: *Germinal Centers in Immune Responses*, hrsg. von COTTIER, H., N. ODARTCHENKO, R. SCHINDLER, C.C. CONGDON. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967.

- HELLMANN, T.: Die Reaktionszentren des lymphatischen Gewebes. Anat. Anz. 86 (1938), 421.
- HEMPFING, W., H. DESAGA: Das Lymphgewebe der Maus bei saurer und basischer Ernährung. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 108 (1938), 644.
- HIERONYMI, G.: Über den durch das Alter bedingten Formwandel menschlicher Lungen. Ergebn. allg. Path. path. Anat. 41 (1961), 46.
- HITZIG, W. H.: Über die transplacentare Übertragung von Antikörpern. Schweiz. Med. Wschr. 89 (1959), 1249.
- HOEPKE, H.: Beiträge zur Morphologie und Physiologie des Lymphgewebes. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 99 (1933), 411.
- KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1967.
- LEDER, L.-D.: Der Blutmonocyt. Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik, Bd. 23. Springer, 1967.
- LENNERT, K.: Cytologie des ruhenden, aktivierten und entzündeten Lymphknotens. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, I./3 Bandteil A, hrsg. von LENNERT, K., Springer, 1961.
- LINDNER, D.: Zur quantitativ-morphologischen Methode in der Mastzellforschung. Ein Beitrag zum Begriff "normale Mastzelle". Z. Mikr. Anat. Forsch. 76 (1967), 466.
- MASSHOFF, W.: Über Reaktionen des lymphatischen Gewebes. Med. Welt 26 (1960), 1393.
- MASSHOFF, W.: Zur Pathomorphologie der Lymphadenopathien. Deutsch. Med. J. 16 (1965), 697.
- MASSHOFF, W., B. FROSCH: Untersuchungen über den Reaktionsablauf im Lymphknoten. Virchows Arch. path. Anat. 331 (1958), 666.

- MASSHOFF, W., U. GROSS: Die postnatale Entwicklung der Lymphknoten bei der Maus. *Virchows Arch. path. Anat.* 335 (1962), 109.
- MASSHOFF, W., P. RIECKERT: Vergleichende Cyto- und Histologie am leistungsgesteigerten Lymphknoten. *Frankf. Z. Path.* 65 (1954), 43.
- MÖNCKEBERG, J. G.: Die Pathologie der Gewebe im Kindesalter. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie des Kindesalters*, Bd. I, hrsg. von BRÜNING, H., E. SCHWALBE. Bergmann, Wiesbaden 1912.
- RAAB, W.P.: Role of mast cells in allergy of delayed type. *Nature* 206 (1965), 518.
- SCHNEIDER, G.: Über die Pathogenese der Amyloidose. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* 44 (1964), 76.
- SCHRIDDE, H.: Die blutbereitenden Organe. In: *Lehrbuch für pathologische Anatomie*, Bd. II, hrsg. von ASCHOFF, L., Fischer, Jena 1911.
- SMITH, C. J.: Effects of carcinogen and cortisone on mast cells in the hamster cheek pouch. *Brit. J. Cancer* 21 (1967), 190.
- STEFFEN, C.: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie. Thieme, Stuttgart 1968.
- STERNBERG, C.: Die Lymphknoten. In: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. I/1, hrsg. von HENKE, F., O. LUBARSCH. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1926.
- STOLPMANN, H.-J.: Bildung und Differenzierung der Zellen im lymphoretikulären Gewebe. Elektronenoptische Untersuchungen am postnatalen und am ausgereiften stimulierten Lymphknoten der Maus. *Habilitationsschrift Medizinische Fakultät der Freien Universität Berlin* 1969.

- THIEDE, A., H.-K. MÜLLER-HERMELINK, H.-G. SONNTAG,  
W. MÜLLER-RUCHHOLTZ, L.-D. LEDER:  
Preliminary report on the origin of rat  
mast cells. Klin. Wschr. 49 (1971), 435.
- WALLRAFF, J. Leitfaden der Histologie des Menschen,  
6. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München-  
Berlin 1963.
- WENDT, F.-C.: Funktionen der Leukocyten. In: Handbuch der  
gesamten Hämatologie, Bd. I/1, hrsg. von  
HEILMEYER, L., A. HITTMAYER. Urban und  
Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1957.
- WERNER, M.: Funktionelle Pathologie allergischer  
Reaktionen. In: Lehrbuch der klinischen  
Allergie, hrsg. von HANSEN, K., M. WERNER.  
Thieme, Stuttgart 1967.

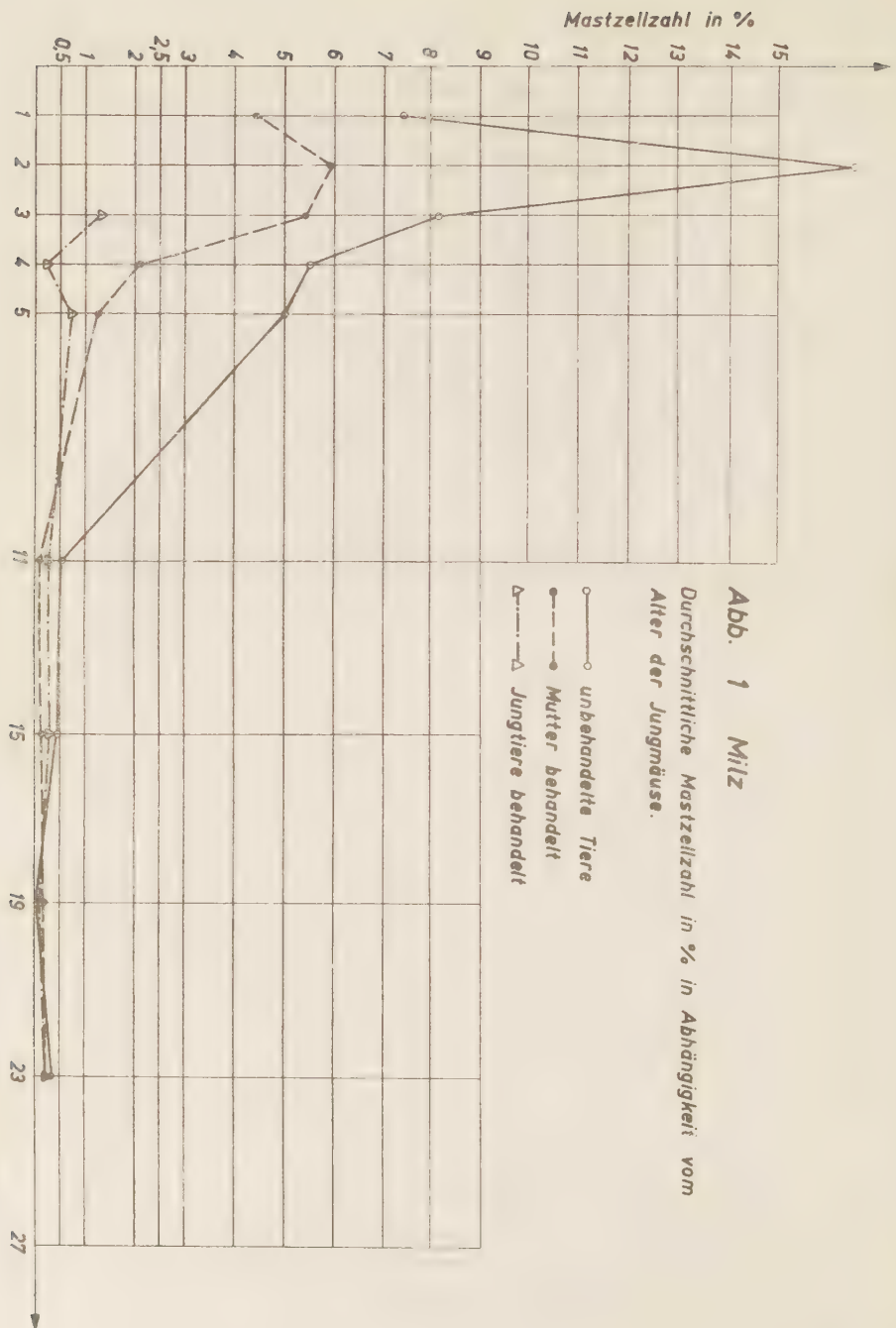


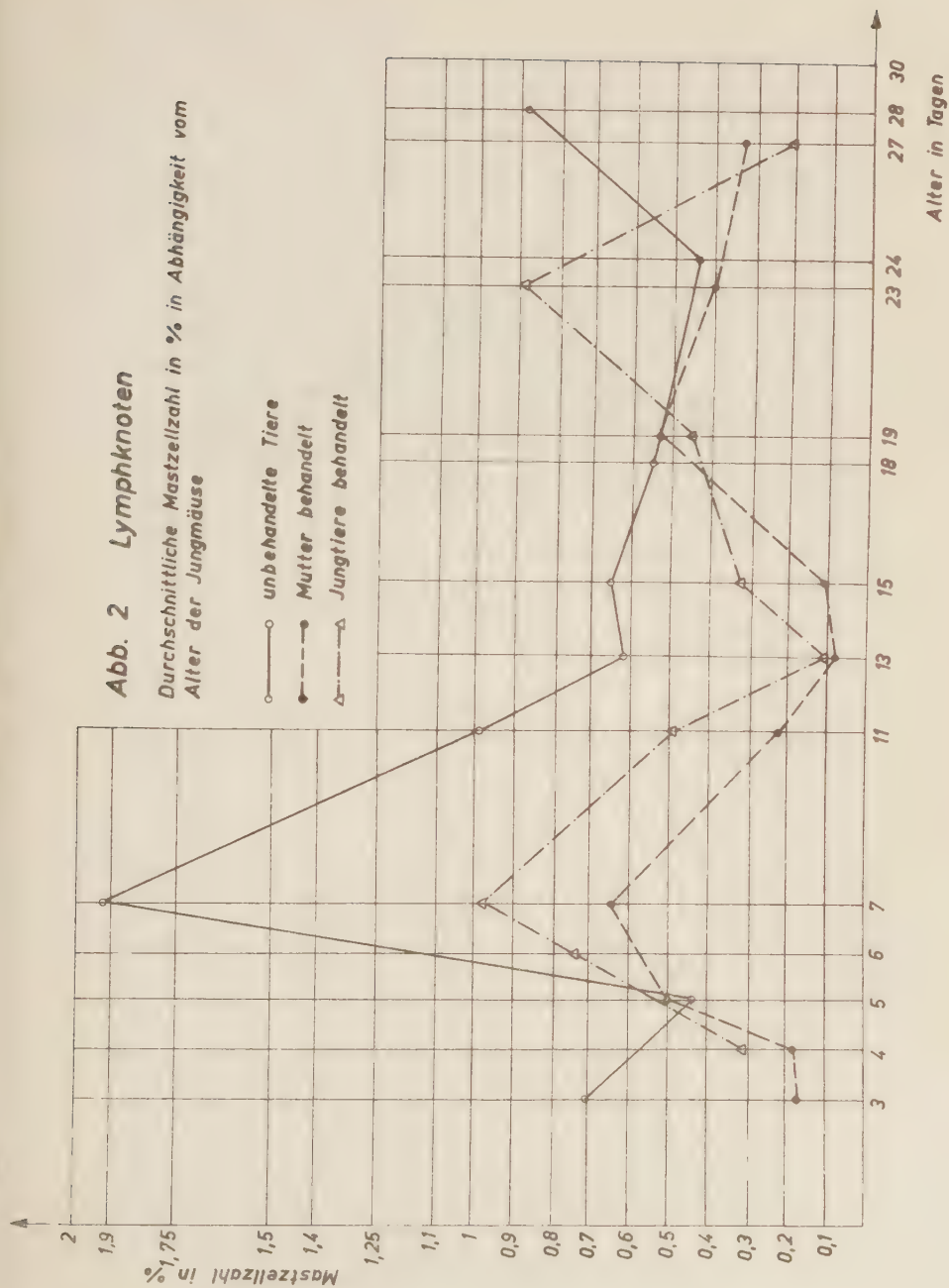
Abb. 1 Milz

Durchschnittliche Mastzellzahl in % in Abhängigkeit vom Alter der Jungmäuse.

Abb. 2 Lymphknoten

Durchschnittliche Mastzellzahl in % in Abhängigkeit vom Alter der Jungmäuse

—○— unbehandelte Tiere  
 -●- Mutter behandelt  
 -△- Jungtiere behandelt





Es sei mir an dieser Stelle gestattet,  
Herrn Prof. Dr. W. Masshoff Dank zu sagen  
für die Anregung zu dieser Arbeit und  
die fördernde Beratung. Gleichzeitig  
danke ich den Herren Prof. Dr. U. Gross,  
Prof. Dr. H.-J. Stolpmann und G. Seifert  
für ihre Unterstützung.



## Lebenslauf

Am 4. Dezember 1945 wurde ich, Ulrich Beckmann, als Sohn des Arztes Dr. Paul Beckmann und seiner Ehefrau Luise Beckmann geb. Kassen in Krombach (Siegen) geboren. Nach Absolvierung der Volksschulzeit von 1952 bis 1956 besuchte ich zunächst bis 1959 das Neusprachliche Gymnasium Hamm, um danach auf das Humanistische Gymnasium Hammonense überzuwechseln. Dort bestand ich am 1. Februar 1965 das Abitur. Im Sommersemester 1965 nahm ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin auf. Mit Ausnahme des Sommersemesters 1968, als ich für ein Semester nach Kiel an die Christian-Albrechts-Universität ging, blieb ich die gesamte Studienzeit über in Berlin, wo ich am 5. März 1971 das Medizinische Staatsexamen bestand.





